

SCUOLA DI SCIENZE

Dipartimento di Chimica Industriale “Toso Montanari”

Corso di Laurea Magistrale in

Chimica Industriale

Classe LM-71 - Scienze e Tecnologie della Chimica Industriale

Addizione viniloga enantioselettiva di
ossindoli a isatine

Tesi di laurea sperimentale

CANDIDATO

Matteo Bonfiglioli

RELATORE

Prof. Dr. Paolo Righi

CORRELATORE

Dr. Giorgio Bencivenni

Nicola Di Iorio

Sessione III

Anno Accademico 2013 - 2014

Abstract:

In questo lavoro di tesi è stata studiata la reazione di addizione vinilica enantioselettiva di 3-alkilidenossindoli a isatine catalizzata da derivati di alcaloidi della cinchona bifunzionali attraverso base catalisi e H-bonding catalisi.

In this thesis it has been studied the enantioselective vinylogous addition of 3-alkylidenoxindoles to isatin catalized from bifunctional alkaloids of cinchona derivatives through base catalysis and H-bonding catalysis

1. INTRODUZIONE.....	1
1.1 Enantiomeri e sintesi asimmetrica.....	1
1.2 Organocatalisi asimmetrica.....	9
1.3 Metodi di attivazione in organocatalisi.....	11
1.3.1 Amminocatalisi via enammina.....	11
1.3.2 Amminocatalisi via ione imminio.....	12
1.3.3 Amminocatalisi via dienammina.....	14
1.3.4 Base catalisi e alcaloidi della Cinchona.....	15
1.2.5 Catalisi via H-bonding e catalizzatori bifunzionali.....	18
1.4 La reazione aldolica e l'attivazione viniloga.....	20
1.5 La scelta dei substrati, Ossindoli e Alchildenossindoli.....	22
2. OBIETTIVI.....	25
3. RISULTATI e DISCUSSIONI.....	27
3.1 Preparazione degli ossindoli di partenza.....	27
3.2 Reazioni preliminari e scelta dei reagenti.....	28
3.3 Determinazione stereochimica del prodotto.....	31
3.4 Screening del catalizzatore.....	34
3.5 Prove di loading catalitico.....	39
3.6 Screening del solvente.....	40
4. CONCLUSIONI.....	41
5. PARTE SPERIMENTALE.....	43
6. BIBLIOGRAFIA.....	51

1. INTRODUZIONE

1.1 Enantiomeri e sintesi asimmetrica

La *chiralità* (dal greco [χείρ] cheir, che significa mano) è la proprietà generale di un oggetto di avere l'immagine speculare non sovrapponibile a se stesso, proprio come le nostre mani. Questi due oggetti sono chiamati *enantiomeri*. L'oggetto in questione è chiamato *chirale*, la genesi del termine che è attribuita a Lord Kelvin il quale durante una lezione disse: "Chiamerò ogni figura geometrica, o gruppo di punti, chirale, e dirò che ha chiralità, se la sua immagine riflessa in uno specchio piano, realizzato idealmente, non può essere portata a coincidere con se stessa".¹

Implicazioni del concetto di chiralità sono riscontrabili non solo in chimica, ma anche in matematica, in biologia e in generale nelle scienze che trattano lo spazio tridimensionale.

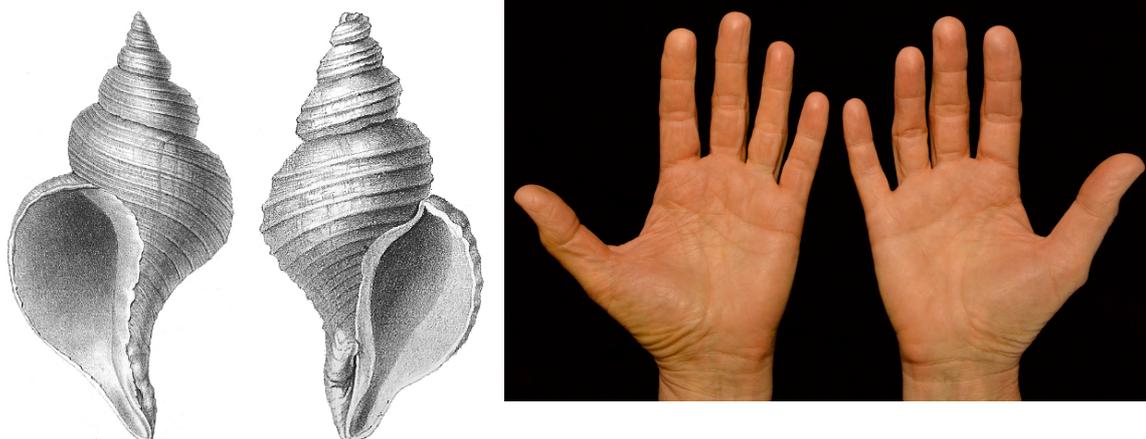


Figura 1.1 - Chiralità in natura

In chimica la chiralità trova la sua massima applicazione, soprattutto in chimica organica

dove ha origine principalmente come conseguenza della struttura tetraedrica del carbonio ibridizzato sp^3 .

Due molecole identiche in tutto salvo essere l'immagine speculare l'una dell'altra non sovrapponibili, sono dette *enantiomeri*.

Esse, a differenza degli altri tipi di stereoisomeri, presentano le stesse

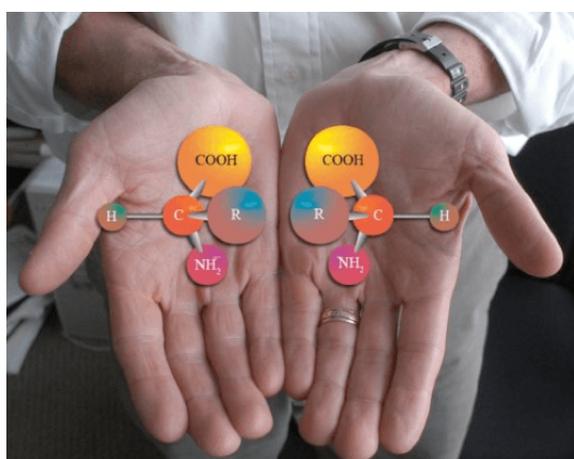


Figura 1.2 - Esempio di chiralità

proprietà dal punto di vista chimico-fisico (punto di fusione, punto di ebollizione, solubilità, polarità, ecc) a meno della capacità di interagire con la luce polarizzata.

Un atomo di carbonio in una molecola senza piani di simmetria legato a quattro gruppi diversi viene indicato come *centro chirale*, *stereocentro* o *centro stereogenico*. La presenza di questo centro chirale è la causa della chiralità della molecola.

La situazione diviene più complessa quando incontriamo molecole con più centri chirali, n centri chirali possono originare fino a 2ⁿ stereoisomeri. In questi casi si dicono *diastereoisomeri* due stereoisomeri che non sono immagini speculari, essi presentano configurazioni opposte su alcuni centri chirali, ma hanno la stessa configurazione su altri.

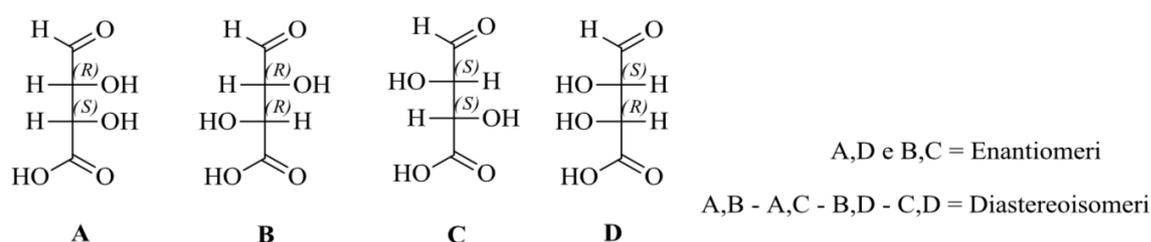


Figura 1.3 - Enantiomeri e diastereoisomeri

Nel caso speciale che due diastereoisomeri differiscono solo in un centro chirale, ma sono gli stessi in tutti gli altri, sono detti composti *epimeri*. Esistono molecole contenenti più stereocentri la cui immagine speculare corrisponde alla stessa molecola a causa della presenza di un piano di simmetria, questi composti sono chiamati *meso*.

Secondo la nomenclatura IUPAC ad ogni centro chirale si può assegnare la configurazione *R* o *S* in base alla disposizione dei sostituenti nello spazio.

Una miscela di due enantiomeri in rapporto 1:1 è detta *miscela racemica*.

Il grado di purezza ottica viene valutato secondo un valore particolare, detto *eccesso enantiomerico* definito come:

$$e. e. \% = \frac{R - S}{R + S} \times 100$$

Una miscela racemica avrà un e.e.% = 0, mentre la presenza di un solo enantiomero (composto enantiopuro) avrà e.e.% = 100

Storicamente fu Louis Pasteur a separare per primo due singoli enantiomeri. Durante i suoi studi di cristallografia sui sali d'ammonio dell'acido tartarico osservò la precipitazione di due forme distinte di cristalli. Essi una volta separati semplicemente con delle pinzette, risultarono immagini speculari l'uno dell'altro. Divisi nelle due forme interagivano con la luce polarizzata in maniera opposta, mentre il campione originale

risultava otticamente inattivo.²

In natura le biomolecole esistono sottoforma di un singolo enantiomero dei due possibili, i processi naturali che sono coinvolti nella formazione di uno solo dei due enantiomeri sono quindi enantioselettivi.

La necessità di separare questi stereoisomeri particolari, scaturisce dal fatto che enantiomeri della stessa molecola presentano diversa attività biologica in quanto le interazioni specifiche tra questi e i recettori biologici sono diverse.

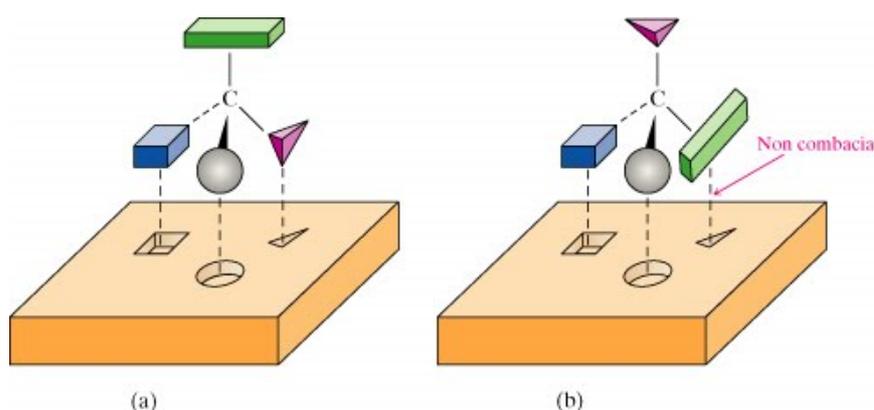


Figura 1.4 - Schema d'interazione preferenziale di enantiomeri

Ne consegue che una molecola chirale quando interagisce con nostro organismo ha un particolare effetto, i due enantiomeri non hanno la stessa azione, ad esempio: il diverso sapore dell'S-Asparagine (dolce) e dell'R-Asparagine (amaro), il diverso odore dell'R-Limonene (odore di limone) e dell'S-Limonene (odore d'arancia), o la diversa efficienza dell'Adrenalina, chiamata anche R-epinefrina che è dieci volte più attiva dell'enantiomero opposto.³

L'enantiomero opposto può risultare non attivo o addirittura nocivo, come nel caso tristemente famoso del Talidomide⁴. Questo farmaco fu commercializzato come miscela racemica nel 1957 come sedativo anti-nausea ed era rivolto in modo particolare alle donne in gravidanza. Fu ritirato dal commercio nel 1961 in seguito alla scoperta della

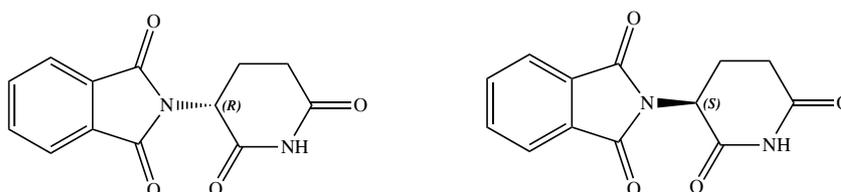


Figura 1.5 - Talidomide

teratogenicità di uno dei suoi enantiomeri. Vi furono più di 20000 casi di bambini focomelici in tutto il mondo, di cui oltre 700 in Italia.⁵

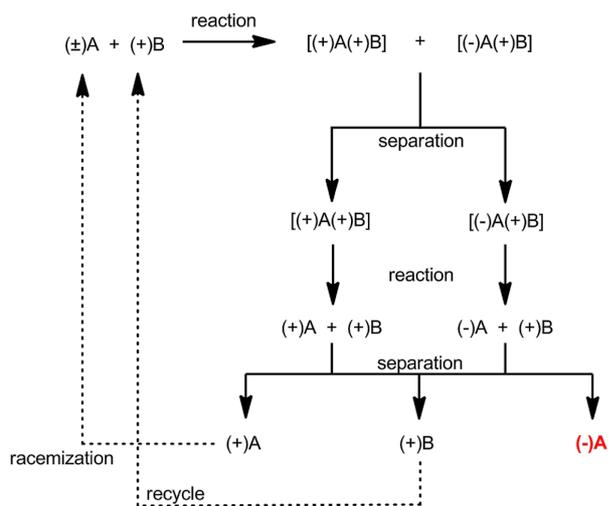


Figura 1.6 – Risoluzione, metodo generale

Storicamente il primo metodo utilizzato per ottenere molecole in forma enantiopura è la *risoluzione enantiomerica*; consiste nel preparare il prodotto come miscela racema, farlo reagire con una molecola enantiopura di supporto formando due diastereoisomeri che sono separati sfruttando le diverse proprietà chimico fisiche dei diastereoisomeri e infine si libera chimicamente l'ausiliario per ottenere l'enantiomero desiderato.

Un altro metodo molto utilizzato è chiamato *risoluzione cinetica*, dove la miscela racema viene funzionalizzata reversibilmente in presenza di un agente risolvente. In queste particolari condizioni un enantiomero reagisce con una velocità di reazione più elevata dell'altro rendendo possibile un arricchimento enantiomerico.

Ad oggi, a livello industriale, le risoluzioni sono ancora i processi più utilizzati per la separazione di composti otticamente attivi per la produzione dei farmaci. Questi metodi assicurano un'elevata efficienza in termini di e.e.%, ma presentano alcuni problemi. Durante la risoluzione il 50% della molecola target viene scartato in quanto non è nella forma enantiomerica corretta, a livello di scala industriale la frazione scartata viene di solito racemizzata e nuovamente risolta per cercare di ottenere la maggior parte dell'enantiomero desiderato. Questo riciclo comporta dei costi e delle ulteriori operazioni di lavorazione. Nonostante permettano di avere un alto arricchimento, la sostenibilità di questi processi, la loro economia atomica è sicuramente problematica e spesso non efficiente. Un'altra metodologia per ottenere composti enantiopuri è il cosiddetto *chiral pool*. Questa strategia si avvale dell'utilizzo di alcune molecole organiche di origine naturale enantiopure come *building blocks*, ad esempio amminoacidi o zuccheri, che contengono i centri chirali richiesti in quanto devono essere incorporati nel prodotto. Questo metodo è molto produttivo nel caso in cui la struttura della molecola target sia evidentemente simile a quella della molecola naturale e che la sua sintesi avvenga attraverso reazioni stereospecifiche che non modifichino i centri chirali interessati. Quando la sintesi prevede una modifica troppo marcata della struttura della molecola naturale, o l'inversione del centro chirale in questione, questa tecnica risulta troppo

problematica e i passaggi sintetici si moltiplicano rendendo inefficace questo tipo di approccio: la resa globale della sintesi cala e aumentano i costi di produzione.

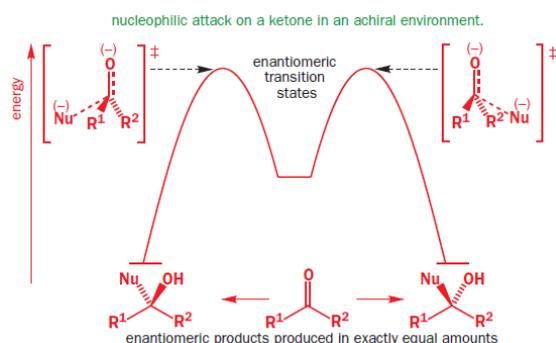


Figura 1.7 – diagramma energetico di una reazione di addizione

consistere nell'impiego di un ausiliario chirale o di catalizzatori chirali. Quando creiamo un centro chirale da un substrato prochirale, ad esempio un chetone, possiamo schematizzare il diagramma dell'energia come in figura 7: senza particolari accorgimenti si forma una miscela racemica, le energie degli stati di transizione sono uguali, non vi è selezione. La sintesi asimmetrica si basa sulla modificazione energetica degli stati di transizione che portano ai due diversi enantiomeri favorendo la formazione di uno rispetto all'altro. Questa differenziazione è resa possibile appunto dall'agente chirale (ausiliario o catalizzatore) che si utilizza in questo tipo di approccio sintetico, si formano quindi stati di transizione che possono essere assimilati a diastereoisomeri che come abbiamo visto in precedenza sono chimicamente ed energeticamente differenti.

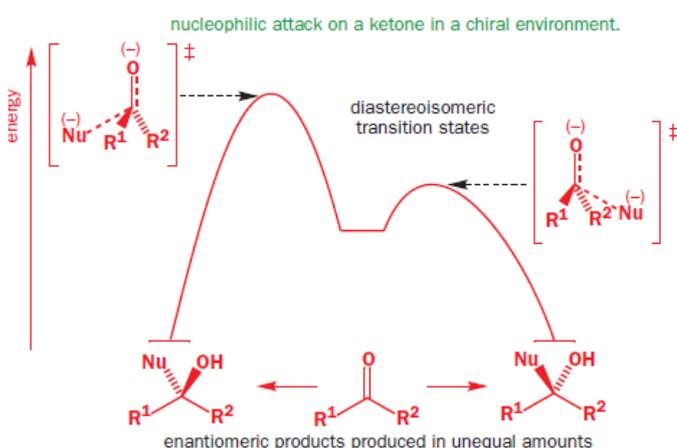


Figura 1.8 – Schema energetico di una reazione enantioselectiva

successivamente rimosso dal prodotto dopo la reazione dando così l'enantiomero desiderato.

I problemi degli ausiliari chirali risiedono nel loro tipo di utilizzo: devono essere attaccati

Per rispondere alle problematiche legate alla risoluzione e al chiral pool si è intrapreso un approccio differente, la *sintesi asimmetrica*. La sintesi asimmetrica prende spunto dalla natura per la sintesi delle molecole enantiopure. Essa consiste nell'indurre chiralità ad un centro prochirale utilizzando un agente enantiopuro, che può

Un *ausiliario chirale* è una molecola enantiopura, che di solito proviene da un composto naturale, capace di indurre la formazione di un enantiomero rispetto all'altro agendo sulla stabilità dei due prodotti. L'ausiliario chirale viene “attaccato” in una posizione vicinale al centro prochirale nel substrato di partenza, e

ai reagenti in fase di sintesi e poi essere rimossi. In pratica non possiamo attaccare gli ausiliari chirali a qualsiasi substrato, e se anche questo fosse possibile, dobbiamo utilizzarli in quantità stechiometrica.

Possiamo pensare di utilizzare la fonte di chiralità in quantità substechiometrica come *catalizzatore* in modo da replicare l'azione enzimatica che porta la formazione delle molecole naturali con e.e. del 100% e che può essere utilizzato per una vasta gamma di molecole. Percorrendo questa via si cerca di indurre la purezza ottica al prodotto agendo direttamente sugli stati di transizione. Il catalizzatore interagisce con i reagenti, abbassando energeticamente uno dei due stati di transizione coinvolti, discriminando l'attacco del substrato sulla faccia prochirale Re o Si, rendendo più veloce un cammino di reazione rispetto all'altro.

Uno dei primi utilizzi della *catalisi asimmetrica* fu nel campo delle riduzioni, che valsero il conseguimento del premio Nobel in chimica a R. Noyori⁶, pioniere della *metallo-catalisi asimmetrica*. Questa tecnica si avvale dell'impiego di composti chirali di metalli del gruppo d, molto utilizzati nella produzione di farmaci.

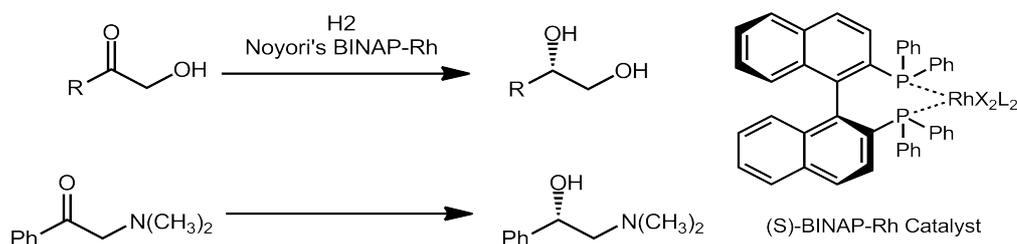


Figura 1.9 – Riduzione asimmetrica di Noyori

La metallo catalisi è molto diffusa in ambito farmaceutico ma presenta alcuni problemi causati dai metalli di transizione che compongono i catalizzatori.

A causa dell'elevata tossicità degli elementi del gruppo d, l'utilizzo in ambito medico - farmaceutico impone un accuratissima separazione del catalizzatore dal prodotto di sintesi. Un tipo di operazione molto costosa e di difficile applicazione, in quanto tutti i passaggi per la sintesi di un farmaco devono essere valutati e approvati da un ente di certificazione che ratifica della conformità di ogni medicinale. I catalizzatori a base di metalli di transizione devono essere usati sotto atmosfera inerte, a causa della loro elevata attività, sono quindi di difficile manipolazione. Inoltre questo tipo di molecole essendo composti di metalli nobili sono molto costose e il loro utilizzo oneroso.

Negli ultimi 15 anni, far fronte alle problematiche della metallo-catalisi si è sviluppata

una strategia di sintesi innovativa per formare composti enantiopuri: l' *organocatalisi* *asimmetrica*.

1.2 Organocatalisi asimmetrica

L'organocatalisi utilizza piccole molecole organiche chirali per catalizzatori per trasformazioni organiche. Questo nuovo campo della catalisi asimmetrica è un metodo per la sintesi di molecole enantiopure in rapida espansione rappresenta ad oggi una valida alternativa alla metallo-catalisi.

Gli organo catalizzatori, che di solito sono di composti naturali come carboidrati, amminoacidi o alcaloidi e quindi poco costosi e abbastanza disponibili, possono essere utilizzati senza particolari accorgimenti e ciò li rende più flessibili rispetto a quelli a base di metalli di transizione. Consentono dunque una migliore operatività che si traduce in una maggior facilità operativa e una migliore riproducibilità. Come tutte le discipline relativamente "giovani" l'organocatalisi presenta alcuni limiti che per il momento ne hanno ristretto l'utilizzo in ambito di ricerca.

Gli svantaggi dell'organocatalisi sono: l'elevata quantità di catalizzatore richiesta (1-20% mol) mentre i catalizzatori metallici hanno un *loading catalitico* di pochi ppm; applicabilità limitata ad alcuni substrati; basso *TOF* (turnover frequency).

Il primo esempio di organocatalisi asimmetrica risale agli anni '70 quando i gruppi Hajos-Parrish e Eder-Sauer-Wiechert⁷ misero a punto una reazione di desimmetrizzazione aldolica intramolecolare che ha permesso l'ottenimento del

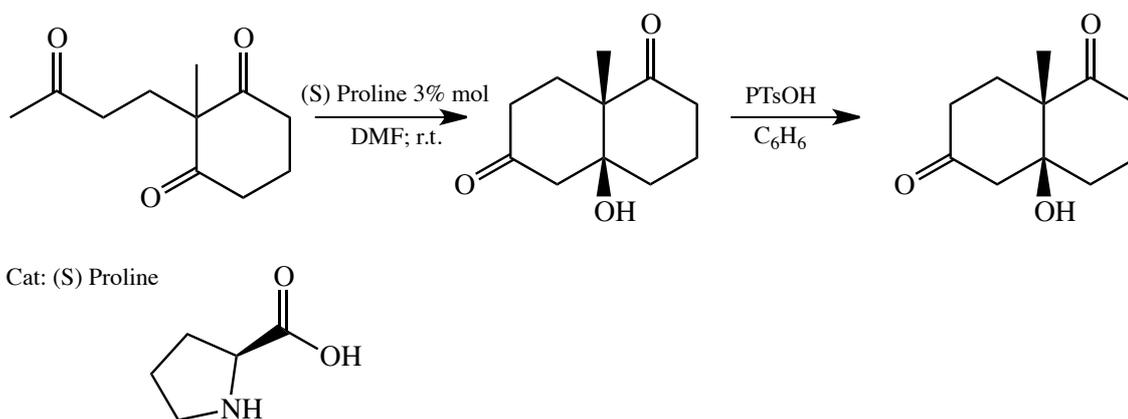


Figura 1.10 – reazione di Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert cosiddetto chetone Wieland-Miescher, un intermedio molto utile in sintesi degli steroidi. Come mai un'ottima e utile reattività come questa non è stata generalizzata per lunghi anni, sebbene fu portata addirittura su scala industriale?

Il meccanismo fu proposto da List, Lerner e Barbas, e di MacMillan⁸⁹ e collaboratori, prevedeva un meccanismo d'azione del catalizzatore del tutto assimilabile all'enzima Aldolase che coinvolge la formazione di un'enammina.

La risposta a questo ritardo nell'applicazione dell'organocatalisi è presumibilmente da ricercare nella compartimentazione delle idee delle culture di chimica organica e biochimica

La comprensione di meccanismi sintetici in campo biologico ha permesso non solo di capire il meccanismo d'azione della prolina nella reazione di Hajos-Parrish e Eder-Sauer-Wiechert, ma ha permesso lo sviluppo dell'organocatalisi asimmetrica e in particolare dell'*amminocatalisi*.

1.3 Metodi di attivazione in Organocatalisi

1.3.1 Amminocatalisi via enammina

Il meccanismo riportato da List e collaboratori spiega la reazione Hajos-Parrish e Eder-Sauer-Wiechert attraverso la reazione del substrato in posizione carbonilica con la prolina portando alla formazione di un enammina come intermedio reattivo in grado di attaccare un elettrofilo, provocando la formazione di prodotti funzionalizzati in α di aldeidi e chetoni.

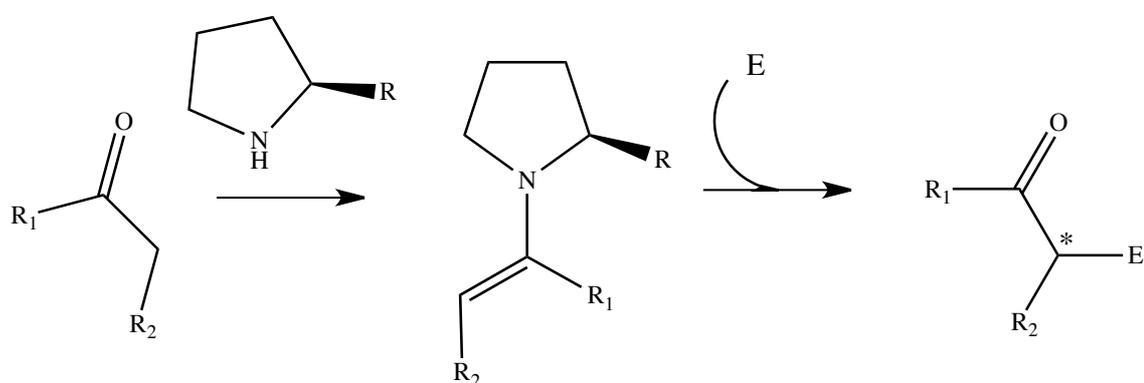


Figura 1.11 – Schema di reazione di formazione dell'enammina e del prodotto funzionalizzato in α

Questo tipo di attivazione è detto HOMO raising. Il gruppo acido presente nella struttura della prolina gioca un ruolo chiave nell'enantioselezione della reazione, in quanto una volta formatosi l'intermedio enamminico si instaurano legami a idrogeno con l'elettrofilo rendendo possibile la discriminazione facciale nello stato di transizione. Per questa analogia con il sistema enzimatico dell'Aldolase I, la prolina è chiamata in modo affettuoso "il più piccolo enzima". La formazione preliminare dello ione imminio che tautomerizza per dare l'enammina che attaccherà l'elettrofilo secondo lo stato di transizione proposto, idrolisi dell'intermedio liberando il prodotto funzionalizzato in α al carbonile e la prolina che ricomincia il ciclo.

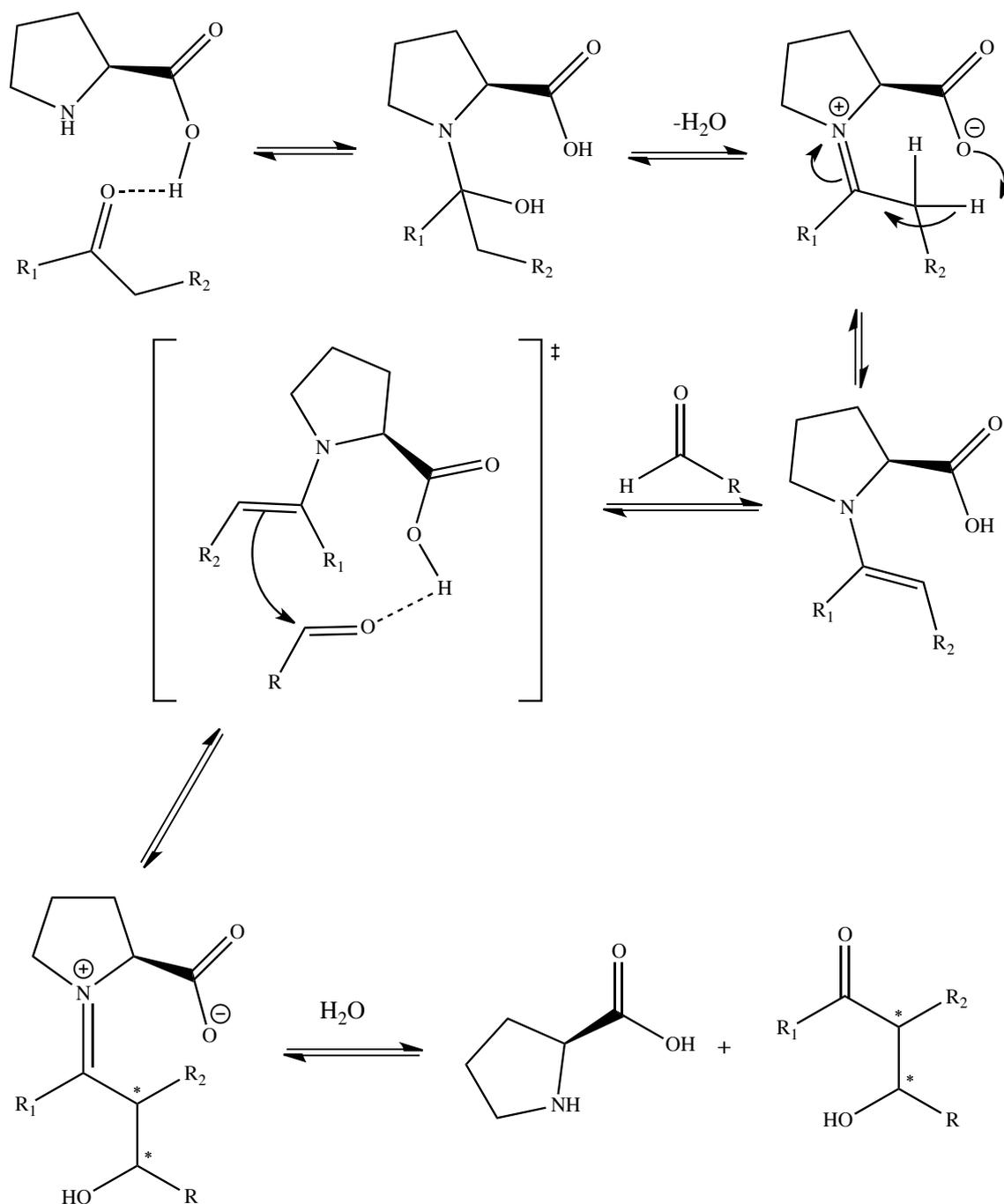


Figura 1.12 – Meccanismo della reazione di addizione aldolica intramolecolare via enammina

1.3.2 Amminocatalisi via Ione Imminio

La catalisi via ione imminio è stato scoperto da MacMillan e collaboratori nel 2000 sulla scia del lavoro di List, Lerner e Barbas. In questo meccanismo vi è una formazione di uno ione imminio che si origina dalla reazione di un' aldeide α,β -insatura e un'ammina chirale opportunamente ingombrata. La formazione di questo intermedio crea un sito

nucleofilo nella posizione β del substrato di partenza che è molto più reattiva del composto iniziale.

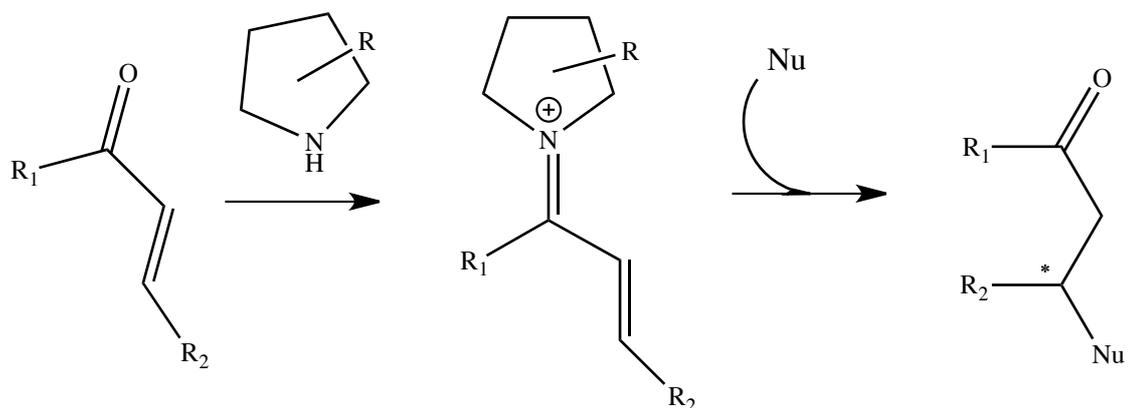


Figura 1.13 – Reazione di formazione dello ione imminio e del conseguente prodotto di addizione in β

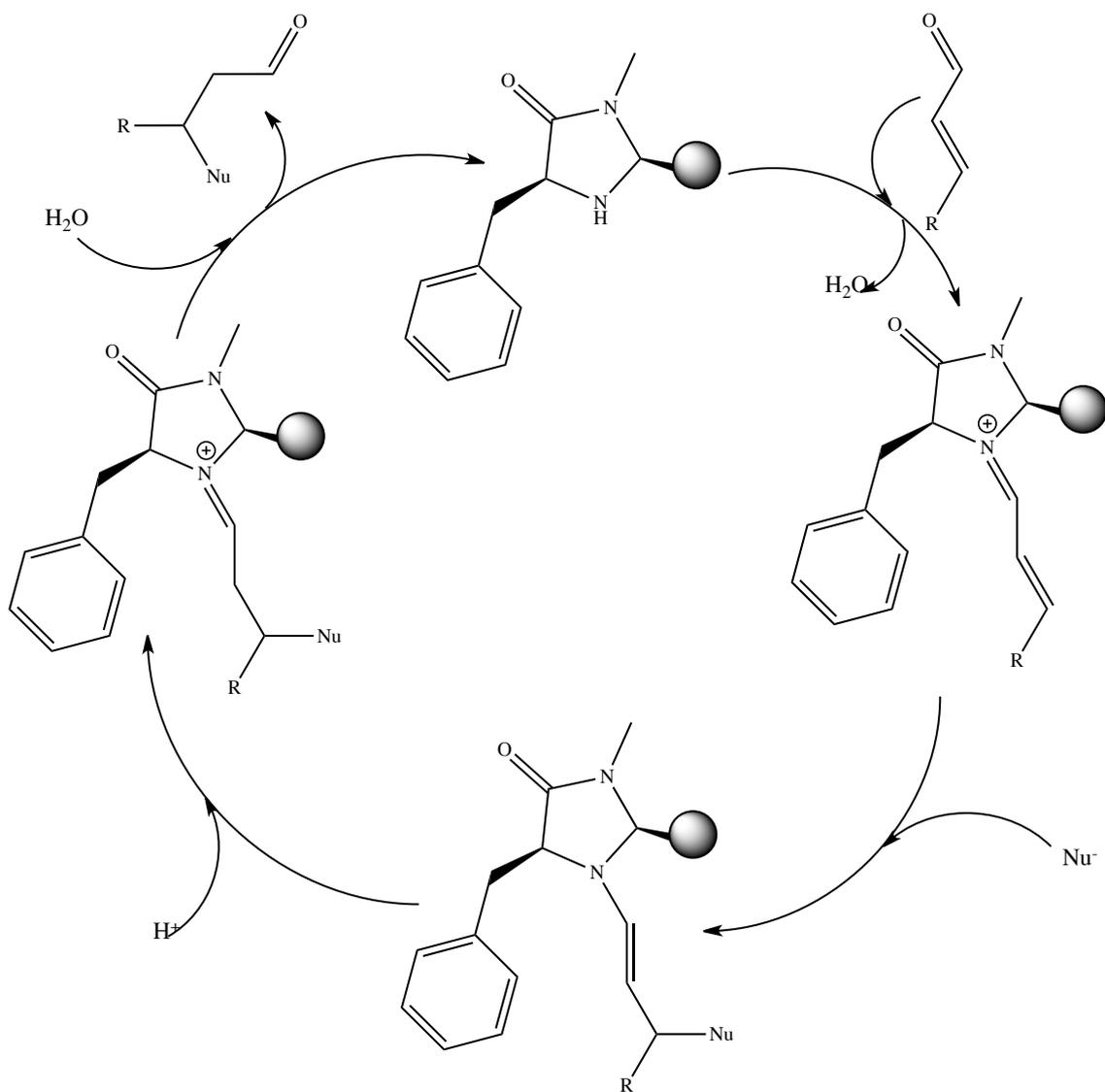


Figura 1.14 – Meccanismo dell'organocatalisi via Ione Imminio

Tipicamente vengono usati come organocatalizzatori imidazolidinoni diversamente funzionalizzati.

Il controllo stereochimico della reazione è da attribuirsi alla presenza dell'ingombro sterico e alla configurazione del gruppo benzilico; questo sistema ingombrato fa sì che il nucleofilo attacchi da una faccia piuttosto che l'altra, garantendo l'enantioselezione.

1.3.3 Amminocatalisi via dienammina

Scoperto nel 2006 da Jørgensen¹⁰ e collaboratori durante uno studio NMR di imminio ioni di aldeidi α,β -insature si accorsero che l'intermedio della reazione non era presente sottoforma di ione imminio come si aspettavano, bensì sottoforma di *dienammina*; la reazione procedeva attraverso una catalisi del tutto simile a quella enamminica. Si scoprì che questo era possibile a causa del controione che deprotonava la posizione γ della catena, trasformando il substrato da elettrofilo in posizione β a nucleofilo in posizione α , γ .

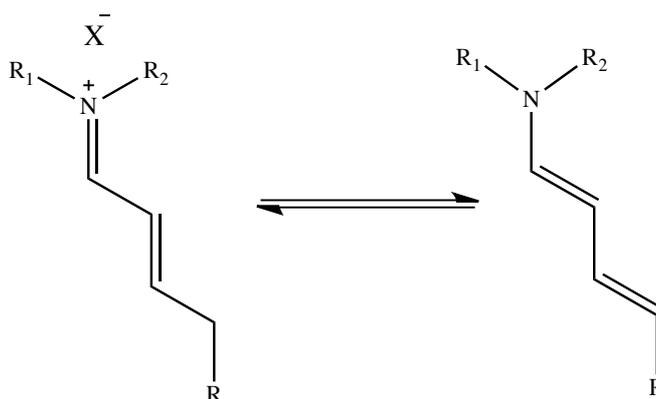


Figura 1.15 – Formazione di una Dienammina

Studi successivi hanno dimostrato che la reazione di funzionalizzazione in posizione γ di questo tipo di composti è da attribuirsi ad una reazione di tipo Diels Alder seguita da una rapida idrolisi.

1.3.4 Base catalisi e alcaloidi della Cinchona

Il meccanismo di questo tipo di catalisi prevede l'attivazione del substrato attraverso una reazione acido-base con il catalizzatore. Il catalizzatore sarà la specie basica e il substrato l'acido che deve possedere idrogeni acidi facilmente removibili.

La specie risultante da questo tipo di attivazione sarà un carboanione nucleofilo che può attaccare elettrofili di vario tipo.

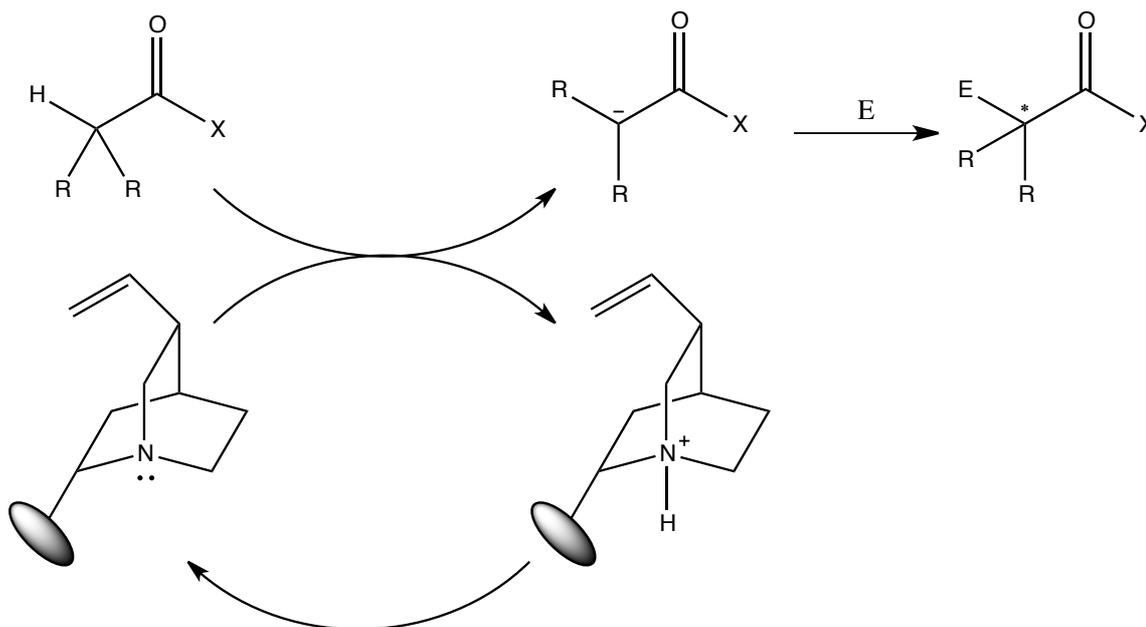


Figura 1.16 – Meccanismo generale di base catalisi

Gli *alcaloidi della Cinchona*¹¹, tra i catalizzatori, privilegiati si sono rivelati una classe molto importante per questo tipo di attivazione. Essi sono basi ingombrata stericamente, possono essere presenti in due forme *pseudoenantimeriche* e sono disponibili commercialmente a basso costo.

I principali alcaloidi della cinchona disponibili su scala commerciale sono: Chinina e Cinchonina abbinata alle rispettive forme pseudoenantimeriche Chinidina Cinconidina.

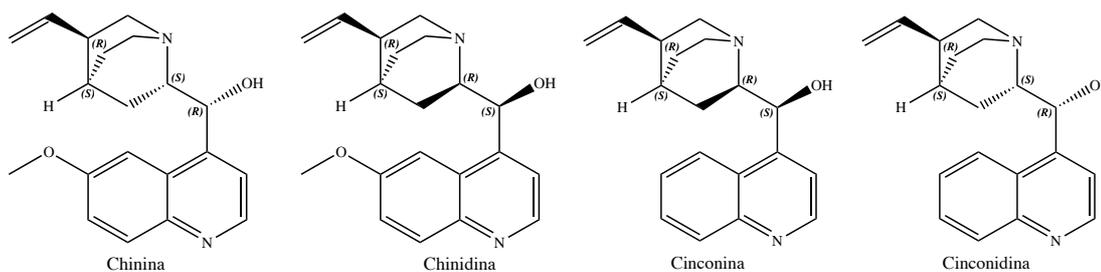


Figura 1.17 – Alcaloidi della Cinchona

Come si può osservare dalla figura 1.17 le forme pseudoenantimeriche differiscono per la configurazione dei carboni adiacenti al gruppo OH, mentre le altre configurazioni sono le stesse per tutti i carboni della serie. Queste particolari configurazioni sono responsabili dell'enantioselezione dei catalizzatori: usando come catalizzatore un certo pseudo

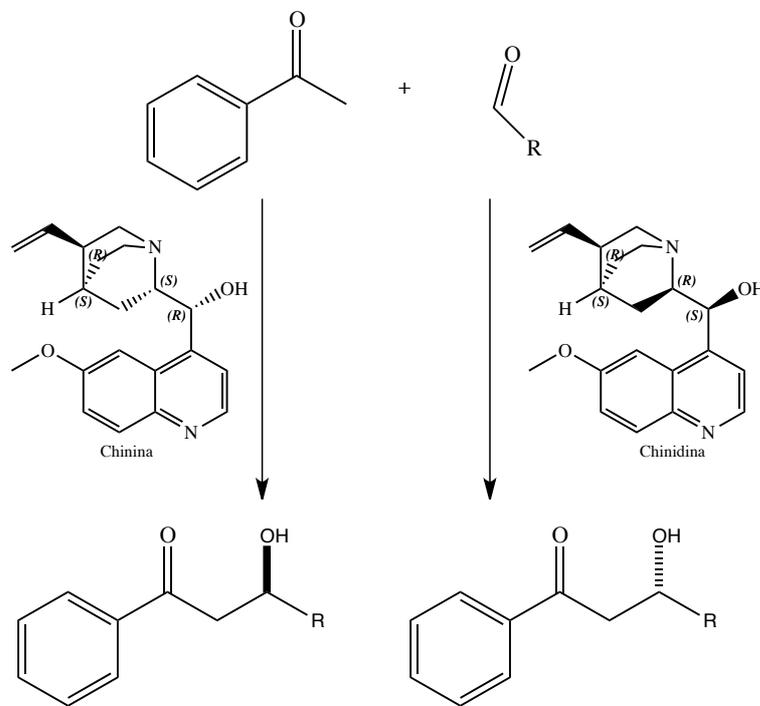


Figura 1.18 – Esempio di enantiodivergenza ad opera di pseudoenantimeri. Un pseudoenantimero può ad esempio formarsi la configurazione assoluta R nel prodotto, mentre usando l'altro pseudoenantimero si formerà il prodotto S.

Questo effetto è chiamato enantiodivergenza ed è tipico di ogni pseudoenantimero derivato dagli alcaloidi della cincona utilizzati in organocatalisi asimmetrica.

Per adattare il catalizzatore a seconda dell'applicazione è comune funzionalizzarli in

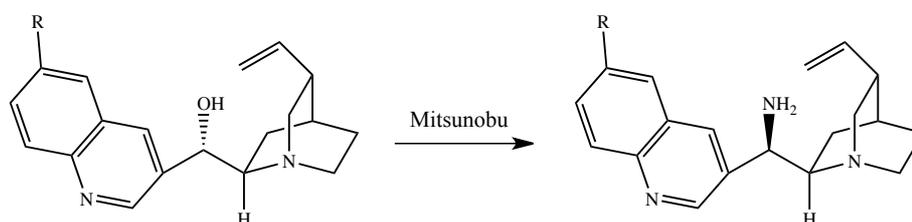


Figura 1.19– Reazione di Mitsunobu su alcaloide con inversione di configurazione. È possibile funzionalizzare il catalizzatore in vario modo per ottenere catalizzatori più efficienti. Solitamente la prima funzionalizzazione che si applica è la sostituzione del gruppo ossidrilico con un amminico attraverso la reazione di Mitsunobu, che porta ad inversione della configurazione, trasformando gli alcaloidi nelle rispettive ammine primarie 9-*epi*-NH₂. Il suffisso *epi* indica l'epimero dell'alcaloide di partenza, il quale differisce dalla molecola precedente solo per la configurazione del centro chirale in cui è avvenuta l'inversione. Un'altra

possibilità di funzionalizzazione di questi catalizzatori è quella di dimerizzarli attraverso opportuni leganti.

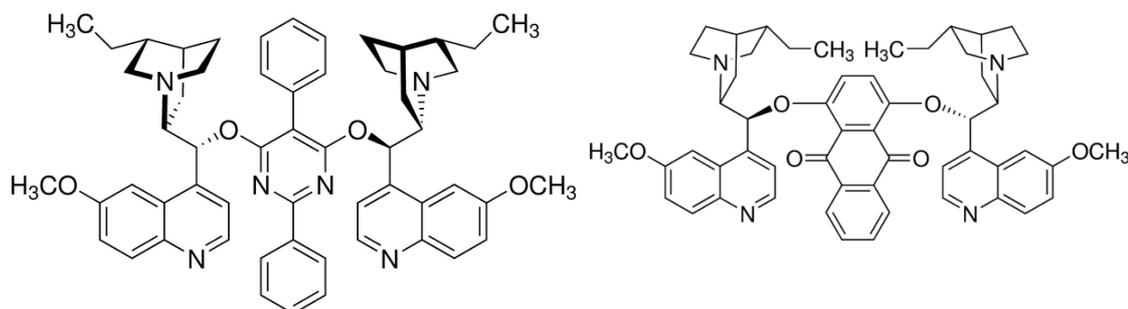


Figura 1.20– Due esempi di dimeri (DHQA)₂Pyr e (DHQD)₂AQN

La funzionalità principale dei derivati degli alcaloidi della cincona è data dall'azoto terziario chinuclidinico che funge da sito basico, nelle reazioni di base catalisi. Questo azoto molto particolare è utilizzato anche come legante chirale in catalisi asimmetriche mediate da metalli di transizione ed è impiegato anche come catalizzatore a trasferimento di fase una volta trasformato in sale quaternario. La versatilità potenziale dei siti attivi delle strutture derivate dagli alcaloidi della Cinchona è rappresentabile come segue in figura 1.21

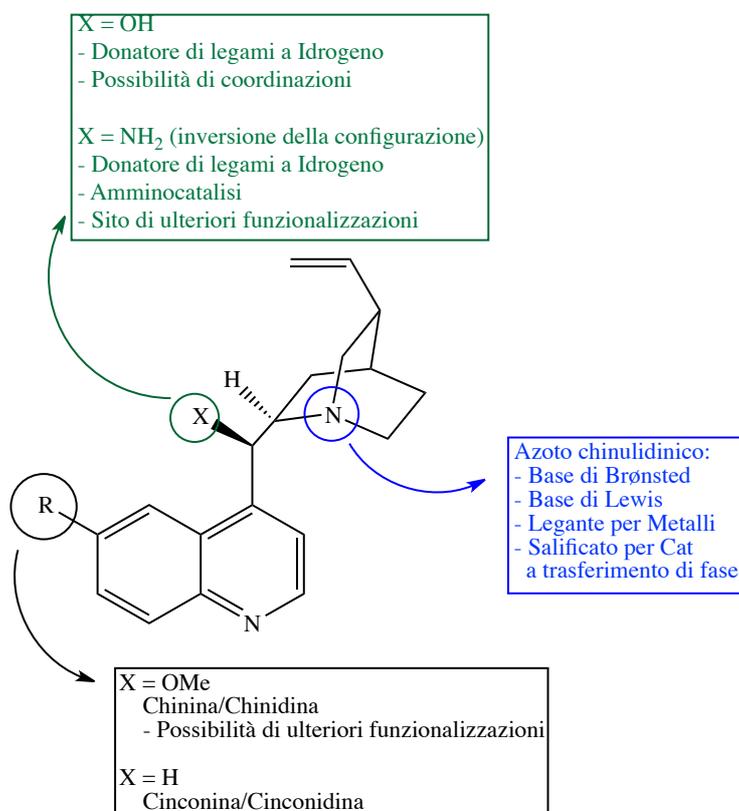


Figura 1.21 – Potenzialità dei siti attivi degli alcaloidi della cincona

La grande potenzialità degli alcaloidi della cincona risiede proprio nella possibilità di funzionalizzare la struttura di questi sistemi in diverso modo. Nell'ammino catalisi l'induzione chirale del catalizzatore è determinata dalle interazioni forti che si formano tra catalizzatore e substrato, in quel caso forti come un legame covalente.

In base catalisi invece il substrato non è legato in maniera covalente durante lo stato di transizione, ma l'induzione della chiralità al

prodotto è data dall'istaurazione di una serie di legami che si formano tra i reagenti prochirali e il catalizzatore che discrimina l'attacco da una faccia del reagente rispetto all'altra, grazie al particolare ingombro sterico della parte chirale. Per aumentare il più possibile l'enantioselezione è utile sfruttare l'azione sincrona dei legami a idrogeno di tutti i siti attivi di cui dispongono gli alcaloidi della cinchona soprattutto attraverso le funzionalizzazioni. Il successo delle chinine/chinidine in organocatalisi asimmetrica, è dovuto proprio alla presenza dei vari siti attivi funzionalizzabili che cooperano in modo da rendere più efficace l'ingombro sterico dato dalla struttura chinolinica in modo da dare il migliore e.e. % possibile.

Possiamo quindi parlare di *catalizzatori bifunzionali*.

1.2.5 Catalisi via H-bonding e catalizzatori bifunzionali

Introdotta Jacobsen¹² e Corey¹³ e collaboratori a cavallo tra il 1998 e 1999; questo tipo di catalisi dimostra che, contrariamente a quello che era l'opinione dell'epoca, l'interazione a idrogeno sono in grado di attivare razioni organiche. Fino alla pubblicazione di questi

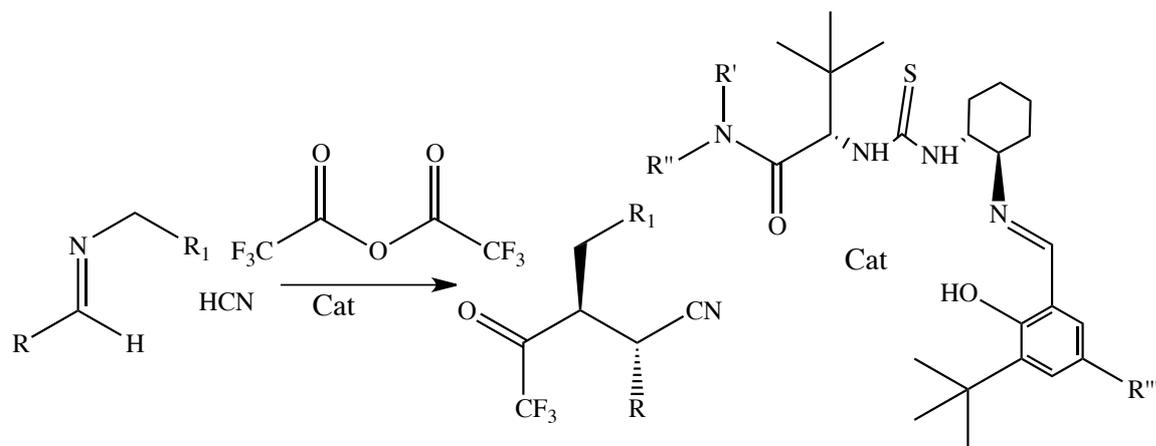


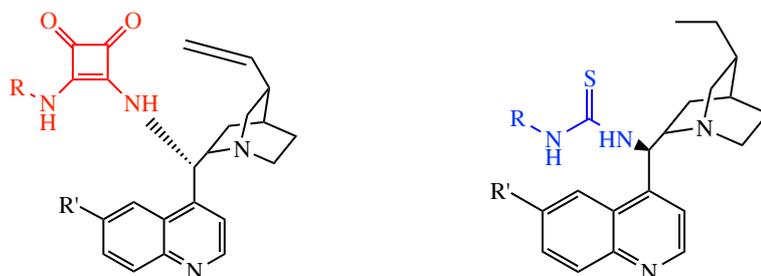
Figura 1.22 - reazione di Streker asimmetrica

lavori si credeva che le semplici interazioni a idrogeno non fossero sufficientemente forti per agire come una via attivazione. Pubblicarono così una variante della reazione di Streker asimmetrica in cui veniva utilizzato un catalizzatore a base di tiourea, che attivava mediante un legame a idrogeno un'immina.

I catalizzatori bifunzionali hanno trovato grande utilità negli ultimi dieci anni. In generale, questi catalizzatori sono costituiti da una porzione di base di Brønsted (una ammina terziaria), collegata in maniera chirale ad porzione acida donatrice di legami a

idrogeno, mono- bi- o più, quali: alcoli, fenoli, ammidi, sulfamidici, tiouree, uree , squarammidi, ecc. È importante sottolineare che le frazioni acide sono da considerarsi come donatori di legame idrogeno "neutre", che esse non *quenchano* la basicità dell'ammina a cui sono legati.

La maggior parte di questi catalizzatori sono derivati degli alcaloidi della Cinchona, e della 1,2-trans- cicloesandiammina.



Alcaloide funzionalizzato con Squarammidi Alcaloide funzionalizzato con Tiouree

Figura 1.23 – Esempi di catalizzatori bifunzionali derivati di alcaloidi della

1.4 La reazione aldolica e l'Attivazione viniloga

In chimica organica le reazioni che permettono la formazione di nuovi legami carbonio-carbonio sono estremamente importanti e sono studiate con grande interesse. In particolare in organocatalisi viene sfruttata la reattività classica dei gruppi carbonilici per attivare carboni nucleofili in α ed elettrofili in β da far reagire con opportuni partner. Questo è il caso della *reazione aldolica*. La reazione aldolica è una delle trasformazioni più importanti in chimica organica, fu scoperta verso la fine del 1800 da Aleksandr Porfi'evic Borodin e da Adolphe Wurtz. In questa reazione l'influenza del gruppo carbonilico di un'aldeide o un chetone, rende gli idrogeni in posizione α acidi. Questi

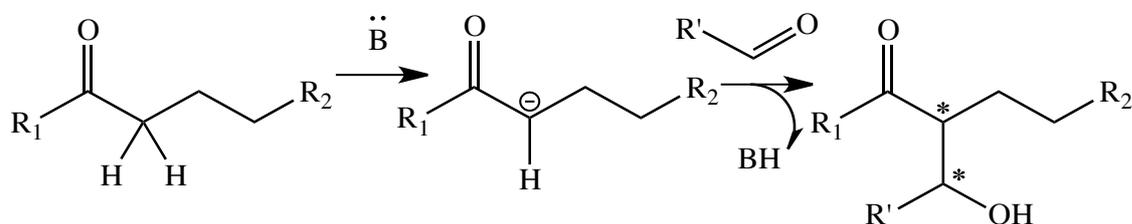


Figura 1.24 – Esempio di una generica reazione aldolica in α al carbonile

vengono strappati da una base formando un enolato che attacca un'altra aldeide o chetone, per dare rapidamente la formazione di composti 3-idrossi carbonilici. Questa reazione è un potente mezzo sintetico perché da un rapido accesso ai composti 3-idrossi carbonilici facilmente trasformati in altri composti.

Principi di antibiotici e di altri composti di interesse farmaceutico possono essere sintetizzati a partire da questi sistemi. Le sfide poste dal controllo enantiomerico di questa reazione, combinata con la sua straordinaria utilità sintetica, hanno stimolato enormi sforzi di ricerca.

Non sempre abbiamo la possibilità di avere un gruppo carbonilico adiacente alla posizione desiderata, è dunque di grandissimo interesse sintetico la possibilità di funzionalizzare posizioni più lontane al gruppo carbonilico come i carboni in γ o δ .

Sono noti da parecchi anni sistemi coniugati che propagano la reattività di un gruppo funzionale. Un sistema coniugato è un sistema costituito da coppie di legami π alternati a legami singoli. L'interazione tra i legami π porta a una parziale sovrapposizione degli orbitali p appartenenti ai due atomi di carbonio uniti con legame semplice, dando luogo alla delocalizzazione elettronica.

La *vinilogia*, è stata definita da Fuson¹⁴ già nel 1935: "vinilogia è la propagazione degli effetti elettronici di un gruppo funzionale attraverso un sistema π , di solito un doppio

legame, come se questo fosse appartenente ad un punto remoto della molecola". Sfruttando sistemi coniugati, l'influenza di un gruppo carbonilico può essere trasportata dalla posizione vicinale α , fino alla posizione γ , o addirittura in ϵ nei sistemi bis-viniloghi.

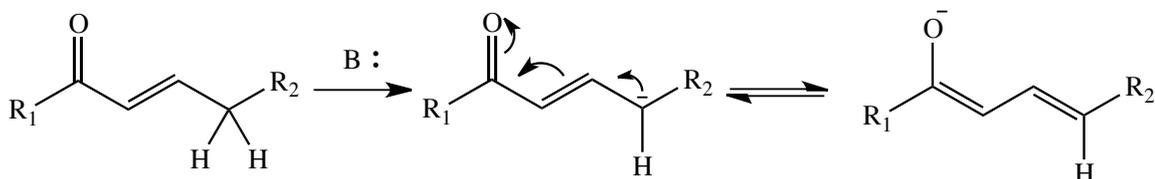
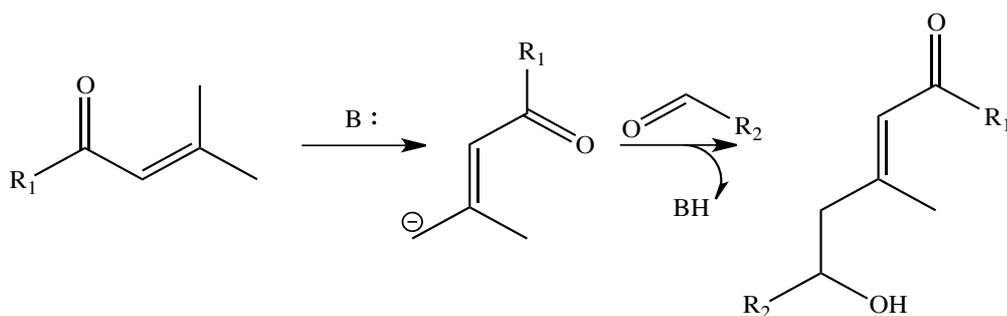


Figura 1.25_2 – Composto carbonilico con idrogeni in γ

Una reazione aldolica viniloga è una reazione aldolica in cui il gruppo carbonilico, grazie al doppio legame coniugato, propaga il proprio effetto elettron attrattore ai protoni che si trovano in posizione gamma rispetto al gruppo carbonilico stesso, questo fa sì che non si formino sistemi 3-idrossi carbonilici, ma 5-idrossi carbonilici.



Schema 1.25_3 – Reazione aldolica viniloga

1.5 La scelta dei substrati, ossindoli e alchilidenossindoli

Gli *ossindoli* e gli *alchilidenossindoli* in ambito chimico e farmacologico hanno una grande importanza¹⁵, essi sono presenti come intermedi nella sintesi di numerosi farmaci, molecole biologicamente attive e sono tuttora studiati in numerose pubblicazioni. Lo studio della loro reattività rappresenta una sfida molto importante, poichè offre una grande possibilità di funzionalizzazioni che portano alla sintesi di molecole dai molteplici scopi.

Un ossindolo è un composto eteroaromatico formato da due cicli condensati, uno a sei termini e l'altro a cinque termini contenente un atomo di azoto. In posizione 2, rispetto alla particolare nomenclatura di questi composti, vi è un carbonile ammidico. I 3-alchilidenossindoli sono ossindoli dov'è presente un doppio legame carbonio-carbonio in posizione 3, introdotto attraverso una reazione di Knoevenagel.

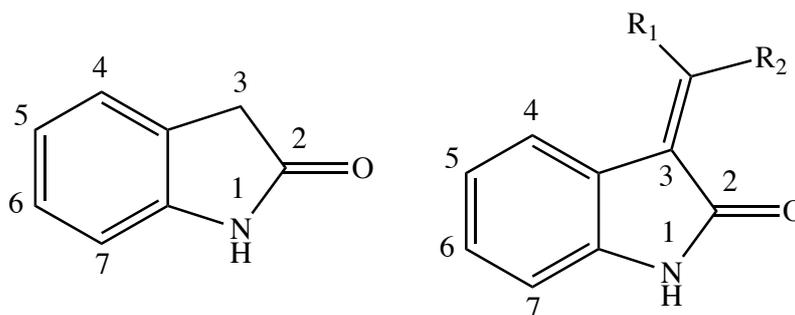


Figura 26 - Ossindolo e 3-alchilidenossindolo

Di seguito possiamo riportare alcuni esempi appartenenti a classi di farmaci dove è possibile riconoscere lo scheletro ossindolico o 3-alchilidenossindolico, sono: antivirali, antitumorali, antibatterici, anti-ipertensivi, sonniferi ecc.

Si è scelto di indagare la reattività di questa classe di composti, come evidenziato dai numerosi esempi, per la loro grande importanza sintetica. In particolare l'attenzione di questo lavoro di tesi sarà incentrata sulla reattività degli 3-alchilidenossindoli, adeguatamente funzionalizzati; essi possono essere sfruttati come nucleofili in una *reazione di addizione aldolica viniloga*, in quanto possiedono un doppio legame coniugato in posizione vicinale al gruppo carbonilico dell'anello ossindolico.

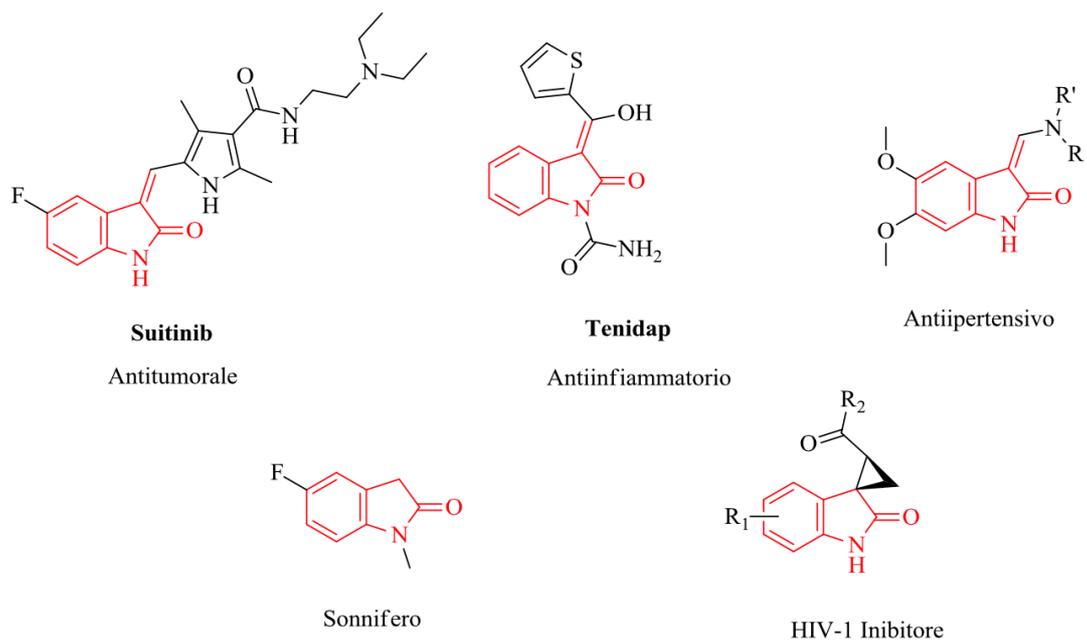


Figura 25 – Alcuni esempi di principi attivi di farmaci con lo scheletro ossindolico o 3-alchilidenossindolico

2. OBIETTIVI

In questo lavoro di tesi è stata studiata la reazione di addizione viniloga enantioselettiva di 3-alcilidenossindoli a isatine, catalizzata da derivati di alcaloidi della cincona. Questo progetto prende spunto da precedenti lavori¹⁶¹⁷ condotti nel gruppo di ricerca, dove è studiata approfonditamente la reazione di addizione di Michael asimmetrica viniloga di alchilidenossindoli a nitrostireni.

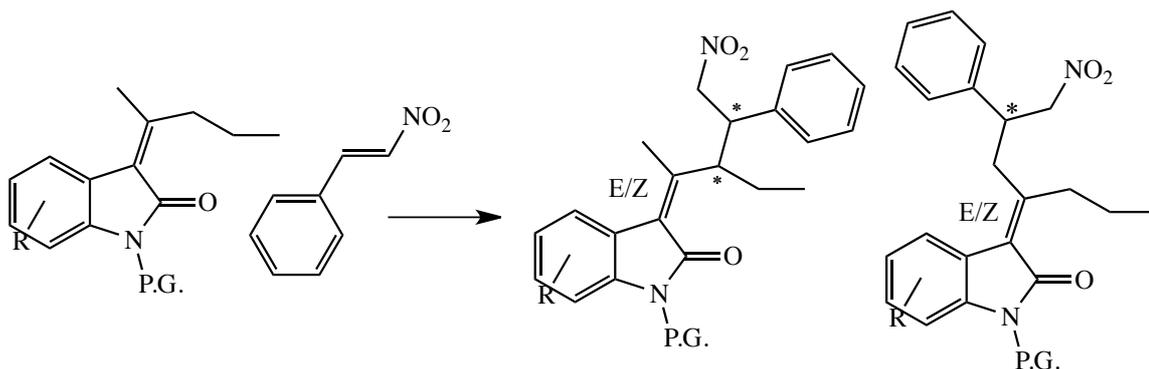


Figura 2.1- reazione di addizione di Michael asimmetrica viniloga di alchilidenossindoli a nitrostireni

Da qui l'obiettivo di indagare la possibilità di utilizzare alchilidenossindoli come nucleofili per una nuova addizione viniloga enantioselettiva. Come elettrofili di questa reazione si sono scelte le isatine, una particolare classe di composti eterociclici aromatici derivate dagli indoli attraverso una doppia ossidazione sull'anello a cinque termini.

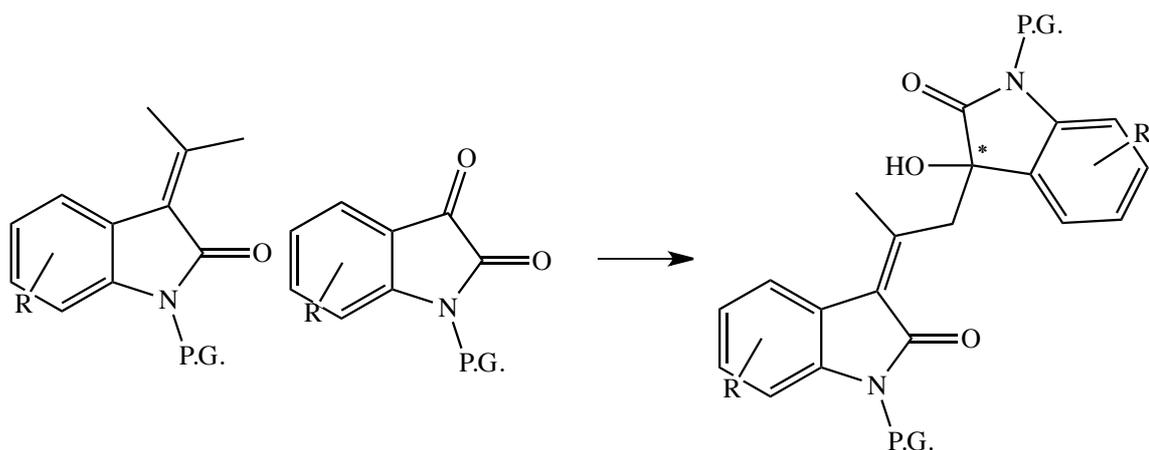


Figura 2.2 – Reazione aldolica viniloga enantioselettiva di alchilidenossindoli a isatine

Il lavoro si è concentrato principalmente sullo studio delle migliori condizioni di reazione, focalizzando in particolar modo l'attenzione sulla ricerca del miglior catalizzatore e del miglior solvente in cui realizzare la reazione.

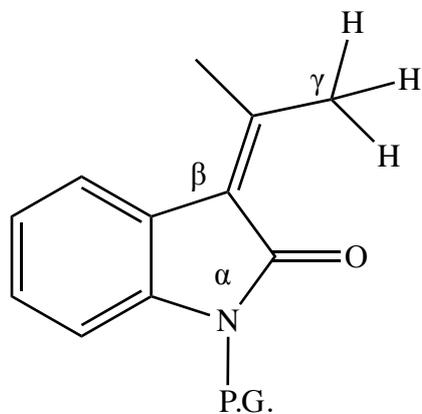
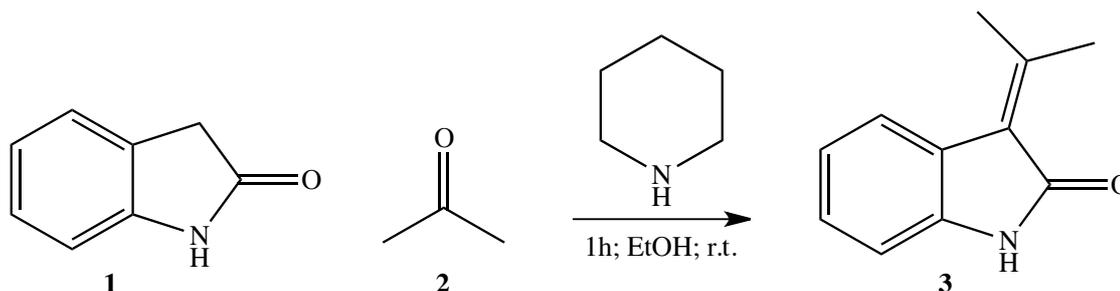


Figura 2.3 – 3-alkilidenossindolo

3. RISULTATI e DISCUSSIONI

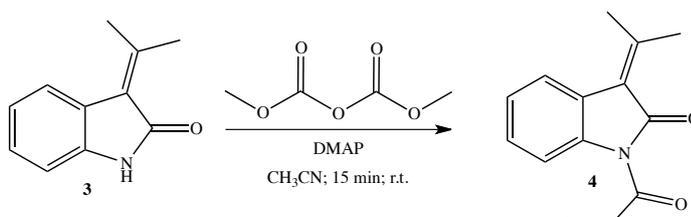
3.1 Preparazione degli ossindoli di partenza

I 3-alchilidenossindoli utilizzati in questo lavoro di tesi sono stati preparati attraverso una reazione di Knoevenagel catalizzata da piperidina, tra l'ossindolo (1) e acetone (2).



Schema 3.1 – Reazione di Knoevenagel tra l'ossindolo e acetone

Data l'esperienza maturata nei lavori di tesi precedenti^{16;17}, si è scelto di proteggere l'azoto del 3-(2-propiliden)ossindolo (3) con dimetilidilcarbonato in presenza di 4-dimetilaminopiridina (DMAP). Questa protezione aumenta l'acidità dei protoni in γ dei 3-alchilidenossindoli e non ultimo semplifica enormemente la procedura di purificazione degli stessi.

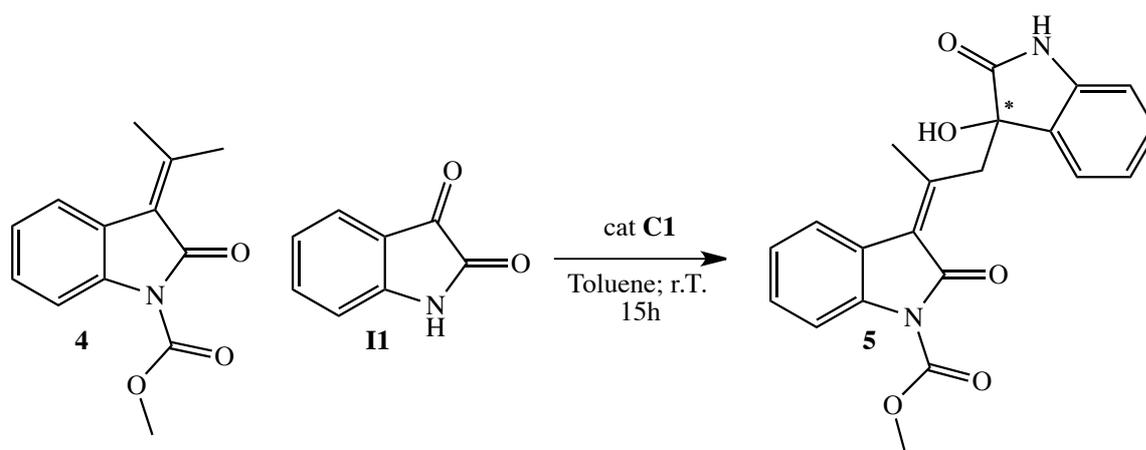


Schema 3.2 – Protezione dell'azoto ossindolico

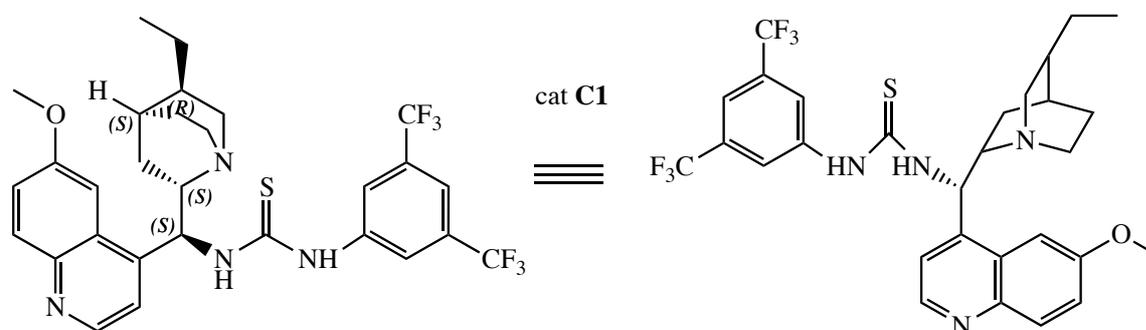
Questo tipo di protezione si è rivelata fondamentale per la buona riuscita della purificazione del prodotto (4), la presenza del gruppo metilossicarbonile (Moc) abbassa la polarità permettendo una separazione ottimale del prodotto dalla miscela di reazione per cromatografia su gel di silice.

3.2 Reazioni preliminari e scelta dei reagenti

Si è iniziato questo lavoro di tesi indagando la possibilità di utilizzare i 3-alcilidenossindoli come nucleofili per una reazione aldolica viniloga su isatine. In particolare in presenza del catalizzatore (C1) 9-epi-NH₂-tiourea-DHQA 20% mol in toluene a temperatura ambiente, abbiamo testato la reattività del 3-etilidenossindolo (**4**) con l'isatina (**II**).



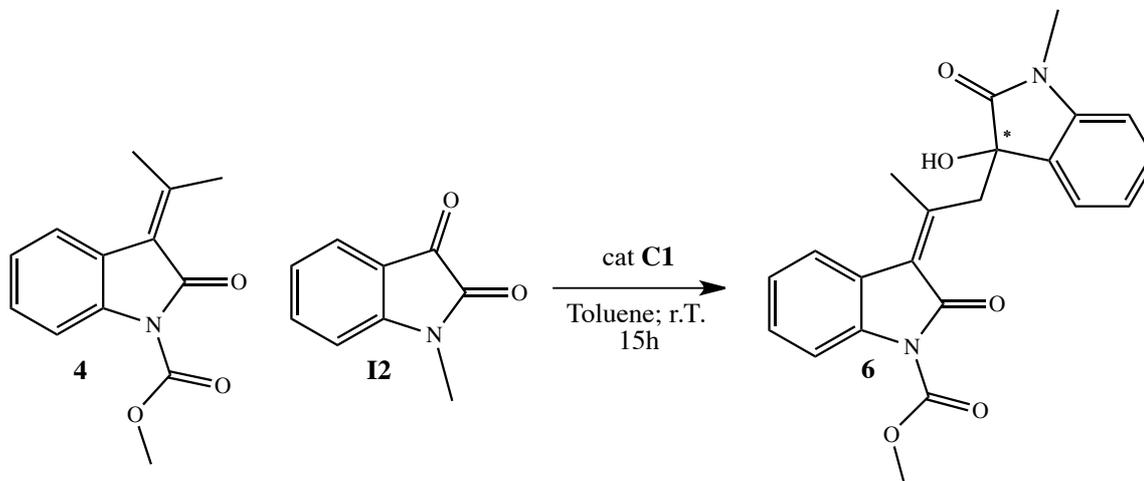
Schema 3.3 - addizione viniloga del 3-(2-propiliden)ossindolo a isatina e 9-epi-NH₂-tiourea-DHQA (sotto)



Da una prima analisi NMR del grezzo di reazione si deduce che si è formato il prodotto di addizione (**5**), portando alla creazione di un centro chirale (indicato con l'asterisco). L'analisi ha inoltre confermato la presenza del prodotto di addizione aldolica, in quanto si sono riconosciuti all'interno dello spettro i segnali particolari del CH₂ diastereotopico del prodotto.

Purtroppo non abbiamo potuto separare il prodotto **5** dal grezzo di reazione a causa della polarità di quest'ultimo, ipotizzando che l'NH libero dell'isatina (**II**) legasse troppo fortemente con la silice flash utilizzata per la purificazione di questo tipo di composti.

Si è testata di nuovo la reattività generale utilizzando questa volta la N-metilisatina (**12**) nelle stesse condizioni di reazione precedenti.



Schema 3.4 - addizione viniloga del 3-(2-propiliden)ossindolo a N-metilisatina

Si è seguito la reazione per tlc comparativa, dopo 15 h abbiamo raggiunto conversione totale, la lastrina si presentava come segue:

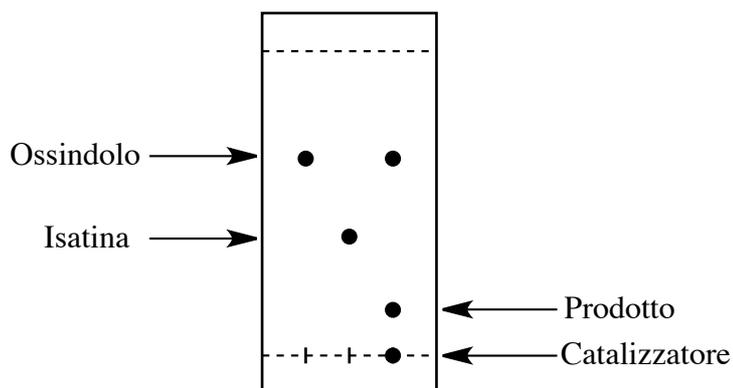


Figura 3.5 – TLC comparativa

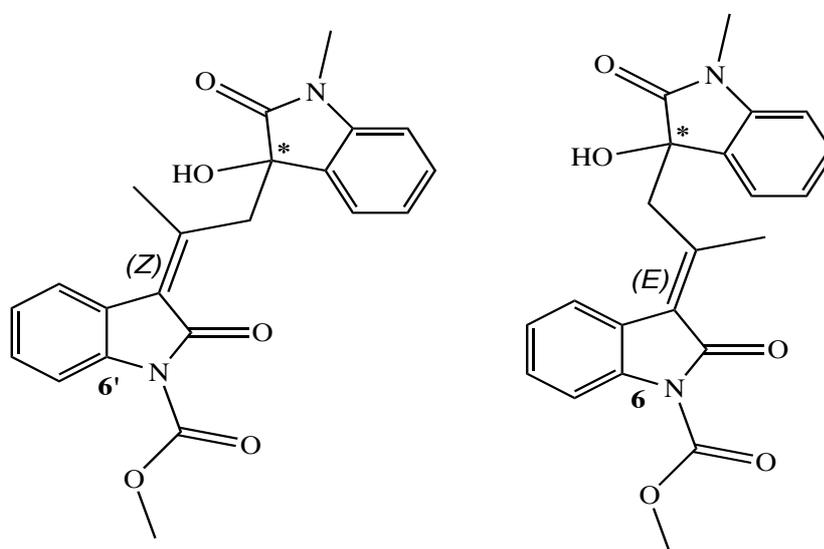
La macchia del 3-(2-propiliden)ossindolo corre più in alto, seguita da quelle dell' N-metilisatina e del prodotto della reazione. La scomparsa della macchia del reagente limitante (isatina) indica la fine della reazione.

Si procede filtrando la miscela di reazione su un sottile strato di silice (plug) per separare il catalizzatore che è la componente più polare. Procedendo in questo modo si interrompe inequivocabilmente la reazione, si evapora il solvente e si ottiene il prodotto grezzo. Si passa quindi alla purificazione del prodotto (**6**), utilizzando le informazioni della TLC comparativa, attraverso una cromatografia su gel di silice con una miscela eluente

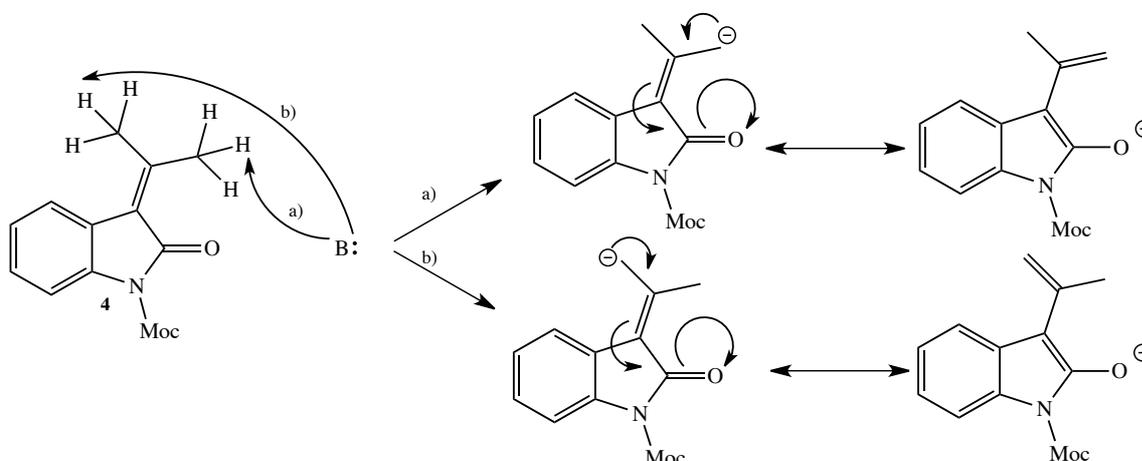
adeguata. Si riesce finalmente ad ottenere il prodotto di addizione pulito con una resa elevata.

Dall'analisi NMR del purificato si evince che la reazione di addizione vinilica è avvenuta correttamente, infatti vi è la presenza di tutti i segnali caratteristici che ci si aspettava dal prodotto di addizione. Abbiamo escluso altri tipi di reattività, in quanto non osserviamo la presenza di più stereoisomeri strutturali, ma non abbiamo potuto assegnare la configurazione E/Z del doppio legame del prodotto (**6/6'**) a causa della complessità dei segnali nella zona aromatica.

Dato il miglioramento del workup dovuto dall'utilizzo dell' N-metilisatina, useremo questa per tutte le prove successive della reazione di addizione vinilica successive.



Schema 3.6 – Possibili regioisomeri del prodotto di addizione

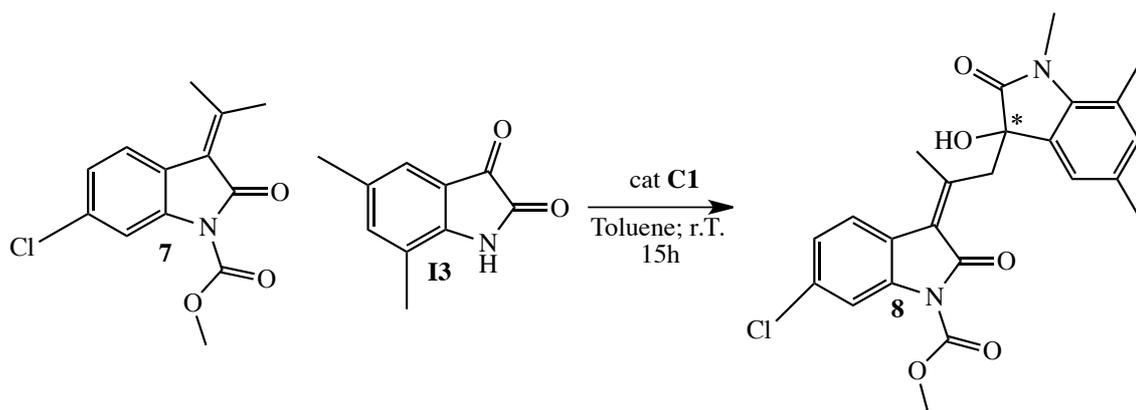


Schema 3.7 – Possibili vie di attivazione del reagente

3.3 Determinazione Stereochimica del prodotto

Per determinare la configurazione E/Z del prodotto di addizione abbiamo, dovuto cercare di semplificare la zona dei segnali aromatici allo spettro NMR.

Abbiamo scelto due reagenti con l'anello aromatico più sostituito, la reazione è stata eseguita sempre con catalizzatore (C1) 9-epi-NH2-tiourea-DHQA 20% mol in toluene a temperatura ambiente. In particolare abbiamo scelto il 3-(2-propiliden)ossindolo (7) e la 5,7-dimetil-N-metilisatina (I3).



Schema 3.8 - addizione vinilica del 3-(2-propiliden)ossindolo a 5,7-dimetil-N-metilisatina

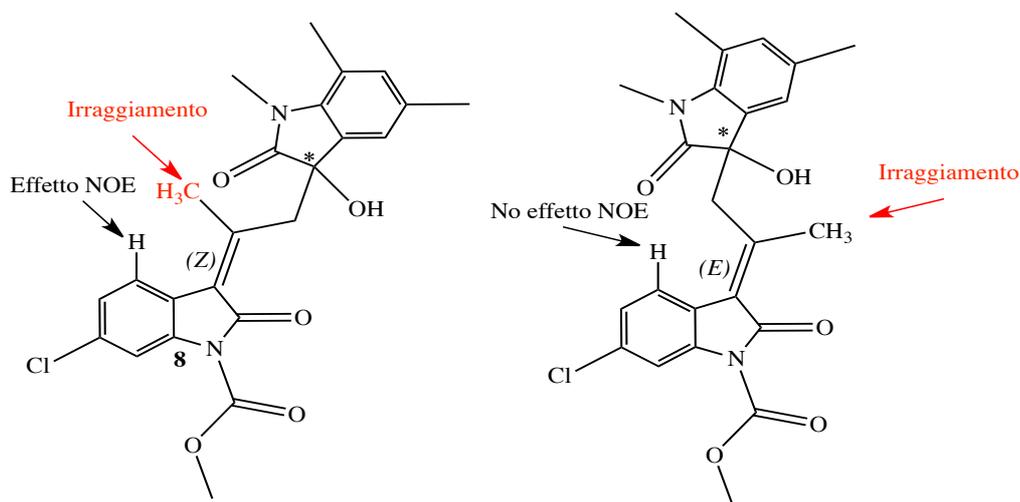
Nello studio NMR di questa molecola per prima cosa sono stati eseguiti esperimenti ^1H e ^{13}C , per confermare la generazione effettiva del prodotto (8) nella miscela di reazione. Una volta dimostrata la sua presenza, abbiamo assegnato tutti i segnali dello spettro ^1H -NMR precedentemente acquisito attraverso l'esperimento COSY (Correlation Spettroscopy).

Questo esperimento rientra nella categoria degli esperimenti 2D all'NMR e ha lo scopo di individuare i vari protoni facendoli accoppiare tra loro in base a quanti "legami" chimici si interpongono tra uno e l'altro nucleo di idrogeno. Quindi abbiamo eseguito un esperimento NOESY (Nuclear Overhauser Effect Spettroscopy) per determinare la stereochimica del doppio legame del prodotto (8). L'esperimento NOESY è un esperimento NMR che si basa sull'effetto NOE (Nuclear Overhauser Effect), grazie al quale si riesce a capire la vicinanza spaziale tra i vari nuclei di idrogeno presenti riuscendo a capire la disposizione spaziale dei vari sostituenti della molecola sapendo quali sono in posizione vicinale tra loro.

Nell'esperimento NOESY si sceglie di irraggiare un segnale nello spettro ^1H -NMR precedentemente acquisito, questo risulterà tribaltato sullo spettro NOE, i segnali dei

protoni immediatamente vicini dello spazio 3D risulteranno visibili nello spettro, mentre quelli più lontani non saranno presenti.

Scegliamo arbitrariamente di irraggiare il segnale del CH₃ olefinico nello spettro ¹H-NMR secondo lo schema seguente.



Schema 3.9 – Determinazione E/Z del prodotto di addizione con l'effetto NOE

Irraggiando il metile (segnato in rosso) possiamo riuscire a discriminare la stereomeria del deoppio legame carbonio-carbonio presente del prodotto in base alla risposta del segnale del protone (segnato con la freccia nera) nello schema 3.9 .

Se irraggiando il metile in rosso troviamo nello spettro il segnale del protone, significa che i due sono vicini spazialmente della conformazione tridimensionale della molecola, il che significa che il doppio legame avrà configurazione Z. Al contrario se il segnale del protone aromatico viene annullato nello spettro, il doppio legame avrà una configurazione E.

I risultati dello studio hanno dimostrato che la configurazione del doppio legame del prodotto (**8**) è Z. L'attivazione via base catalisi avviene quindi solo su uno dei 2 metili, in particolare solo su quello prossimale al carbonile dell'ossindolo.

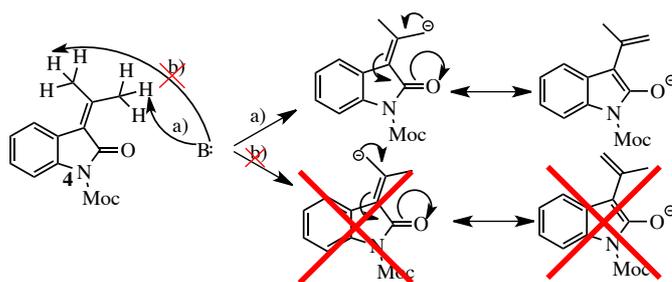
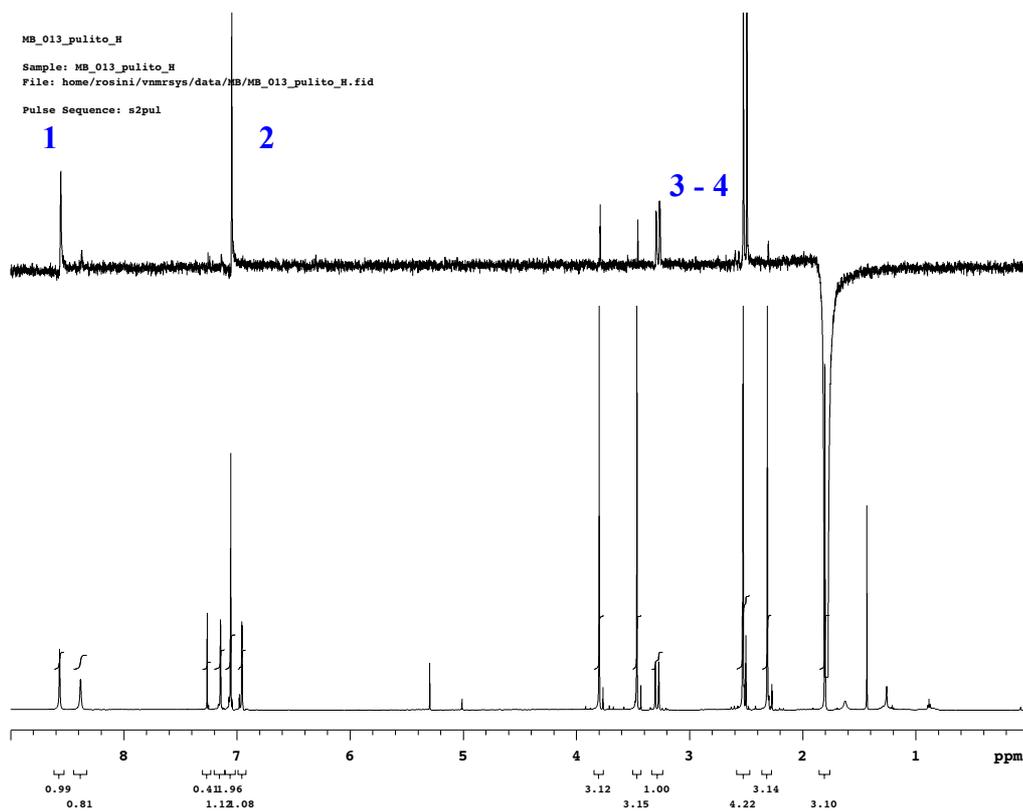
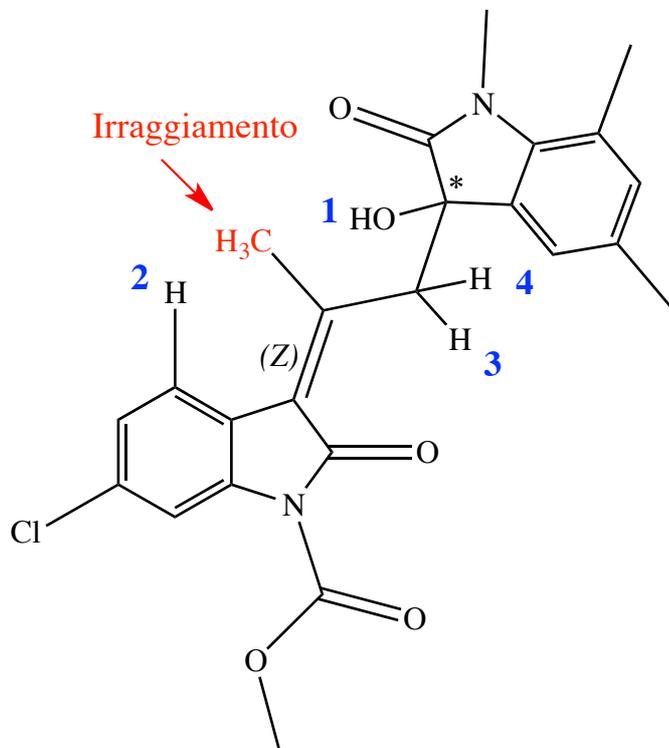


Figura 3 – Attivazione preferenziale del 3-(2-propiliden)ossindolo via base catalisi



Schema 3.11 - Sopra spettro NOESY; Sotto schema di effetto NOE

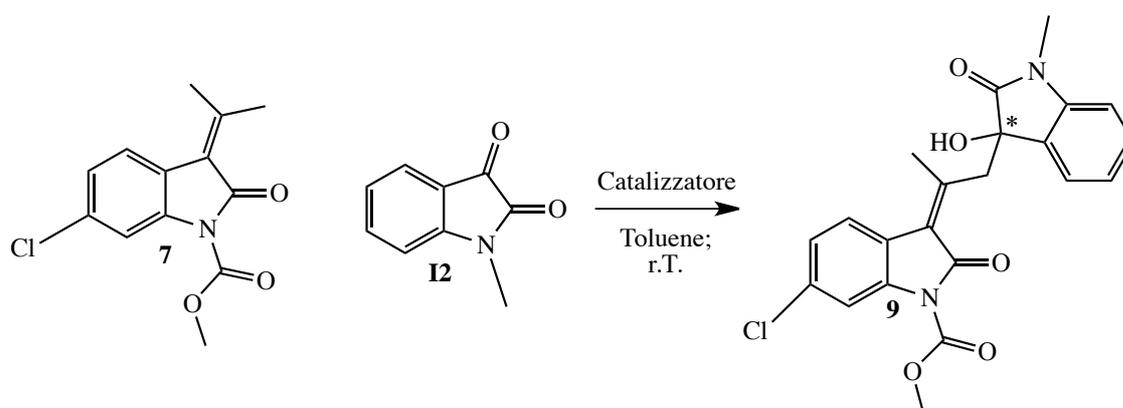


3.4 Screening del catalizzatore

La ricerca del miglior catalizzatore è fondamentale nello studio di una reazione di organocatalisi, in quanto è il responsabile dell'enantioselezione.

Tutte le prove sono state eseguite alla stessa temperatura, con lo stesso solvente, mantenendo costante il volume, la concentrazione dei reagenti e la quantità di catalizzatore. I reagenti scelti per lo screening catalitico sono stati 6-cloro-3-(2-propiliden)ossindolo (**7**) e la N-metilisatina (**12**). In particolare la reazione è stata condotta a r.T. in toluene con un loading catalitico del 20% mol.

In particolare la reazione tra 6-cloro-3-etilidenossindolo e la N-metilisatina è stata condotta a temperatura ambiente in toluene con un loading catalitico del 20% mol ed è stata seguita per mezzo di TLC comparativa. Alla scomparsa della macchia del reagente limitante la reazione è considerata terminata, si filtra rapidamente su un sottile strato di silice (plug), il prodotto (**9**) è stato isolato tramite cromatografia su gel di silice ed analizzato all' HPLC per valutarne l'e.e. % una volta individuata la colonna e le condizioni di eluizione migliori.



Schema 3.12 – Reazione di addizione vinilica tra 6-cloro-3-etilidenossindolo e N-metilisatina

La **Figura 3.13** seguente riporta tutti i catalizzatori utilizzati in questo screening; la **Tabella 1** riassume i risultati in termini di resa% ed e.e. % delle prove effettuate coi vari catalizzatori.

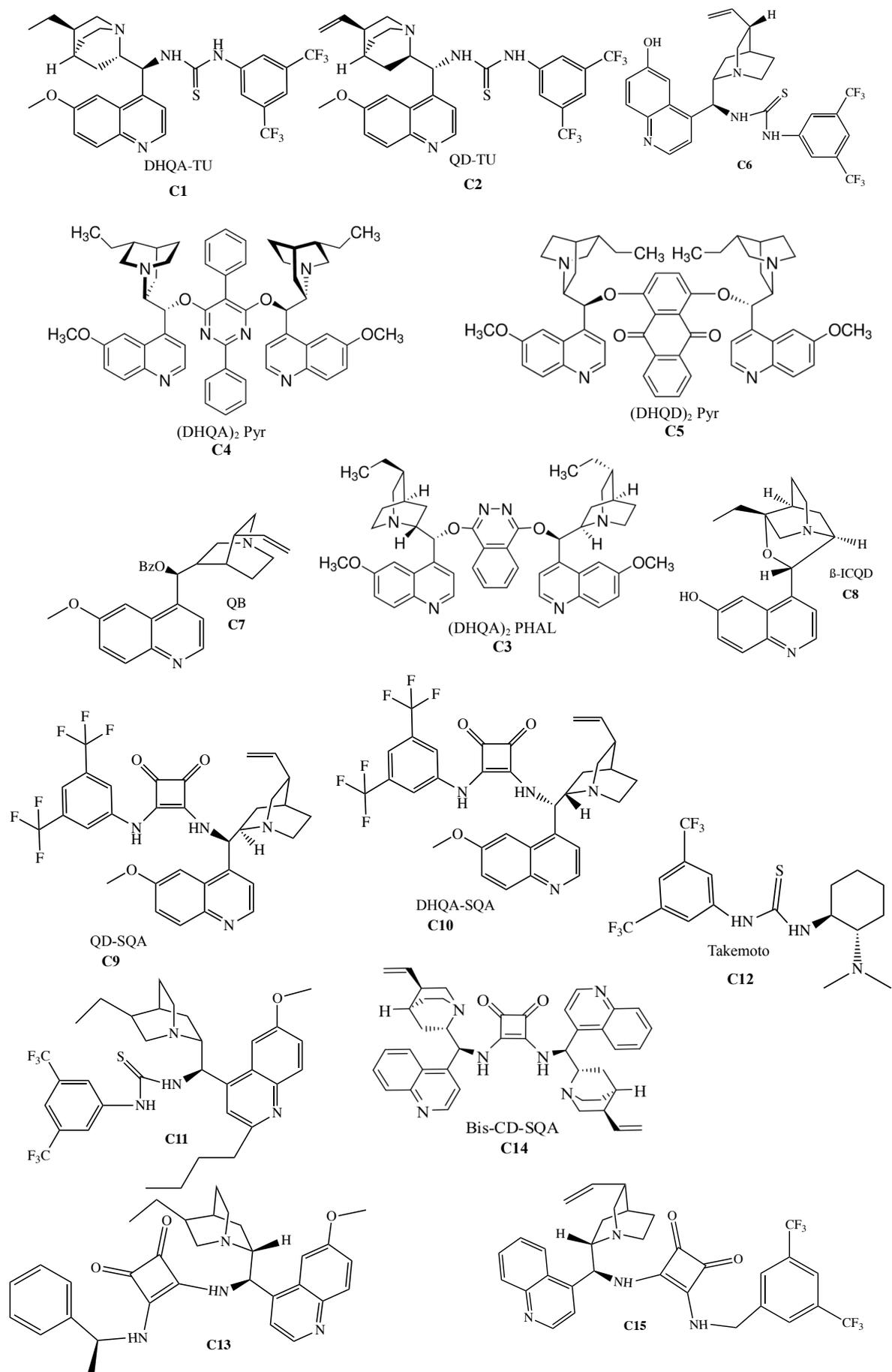


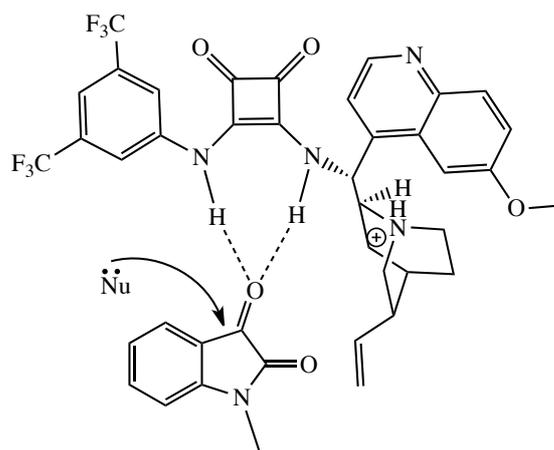
Figura 3.13 – I catalizzatori

Entry	Catalizzatore	Resa %	e.e. %
1	C1	66	0
2	C2	-	0
3	C3	48	0
4	C4	41	0
5	C5	70	0
6	C6	65	0
7	C7	60	0
8	C8	10	0
9	C9	85	74
10	C10	99	44
11	C11	99	0
12	C12	92	0
13	C13	60	0
14	C14	99	62
15	C15	66	29

Tabella 1 – Screening del catalizzatore

Inizialmente abbiamo testato catalizzatori bifunzionali composti da alcaloidi della cincona funzionalizzati con gruppi tiurea, ed altri composti da alcuni dimeri degli alcaloidi, ma con scarsi risultati in termini di e.e. %.

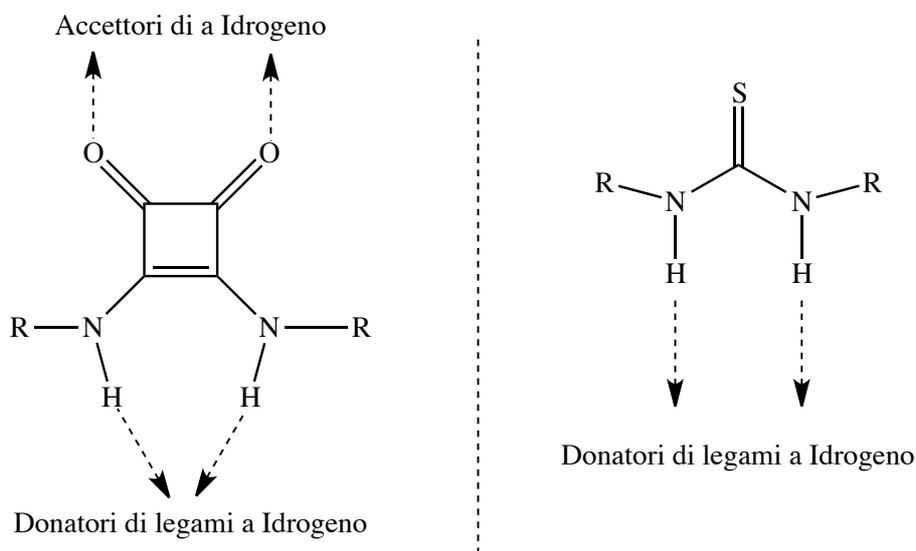
Nonostante ciò abbiamo osservato che tutti i catalizzatori dello screening hanno portato alla formazione del prodotto (**9**) dimostrando che la base catalisi è la via di attivazione migliore per una reazione di addizione viniloga di questo tipo di composti; il catalizzatore riesce effettivamente ad attivare il 6-cloro-3-(2-propiliden)ossindolo (**7**) strappando i protoni in γ al carbonile. I migliori catalizzatori, in termini di resa ed e.e.%, si sono rivelati i derivati della cincona funzionalizzati con sistema squarammidico che attivano contemporaneamente il nucleofilo, via base catalisi, e l'elettrofilo via H-bonding catalisi.



Schema 3.14 – Attivazione via H-bonding dell'elettrofilo e del nucleofilo via base catalisi

La scelta di sistemi di tipo squaramidici ci è stata suggerita da un recente studio di Jørgensen¹⁸ dove vengono studiati questo tipo di catalizzatori e applicati a molte reazioni organocatalitiche asimmetriche. Le differenze sostanziali delle squarammidi rispetto alle tiuree sono:

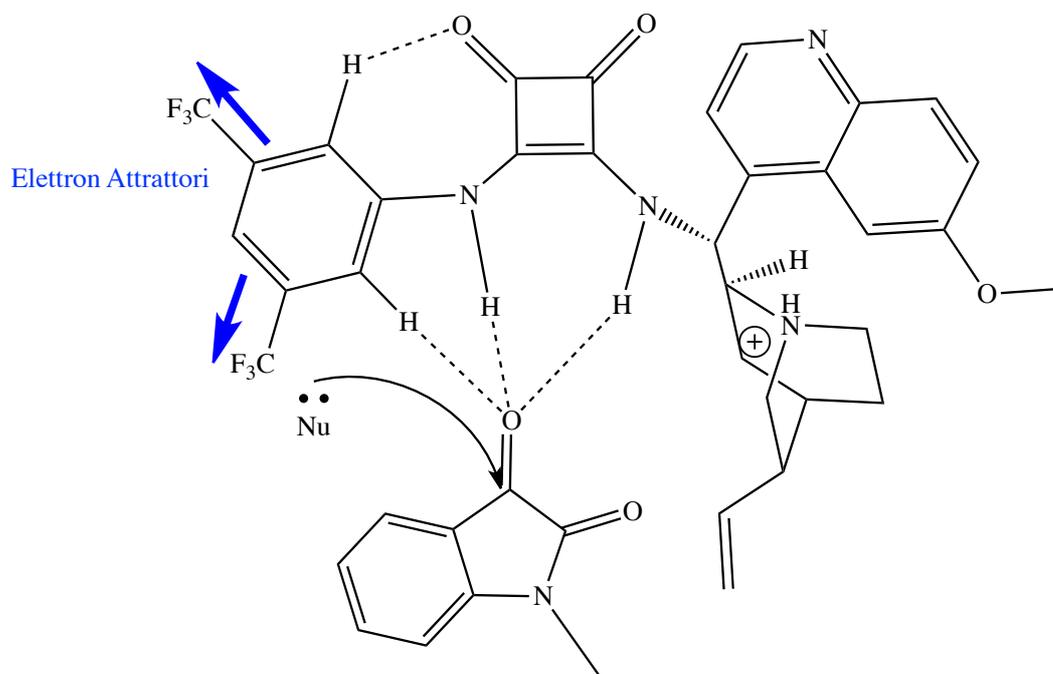
- la doppia possibilità di dare legami idrogeno;
- la rigidità della struttura
- la distanza tra gli idrogeni ammidici
- l'angolatura tra i due idrogeni ammidici
- la pKa



Schema 3.15 – Confronto fra squarammidi e tiuree

Nella squarammide la possibilità di fornire due doppi legami a idrogeno aumenta la possibilità di generare legami con i reagenti. Il sistema squarammidico è un sistema strutturalmente più rigido grazie alle possibili delocalizzazioni elettroniche tra l'azoto

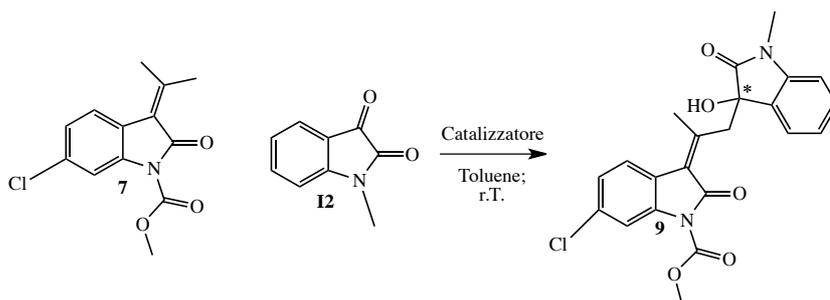
ammidico e l'ossigeno del carbonile attraverso il ciclo. La miglior attivazione via H-bonding dei sistemi squaramidici è da attribuire inoltre all'orientazione più convergente dei legami idrogeno rendendoli più efficaci nel coordinare l'elettrofilo. Il catalizzatore **C9** si è rivelato il migliore dello studio di screening con una buona resa e un e.e.% del 74%. Abbiamo riconosciuto il fondamentale apporto del sistema fenilico, sostituito da gruppi trifluorometilici, legato in maniera prossimale alla squarammide. Catalizzatori in cui non era presente questo sistema portano al prodotto (**9**) della reazione viniloga in forma di racemo, anche sostituendo lo stesso sistema fenilico con uno benzilico. Questo ci ha portato a dedurre che i legami che si formano tra i gruppi carbonilici della squarammide e gruppo fenilico sono indispensabili per una buona attivazione via H-bonding dell'elettrofilo nella reazione di addizione viniloga enantioselettiva tra 6-cloro-3-(2-propiliden)ossindolo e N-metilisatina.



Schema 3.16 – Attivazione dell'elettrofilo via Hbonding del catalizzatore **C9**

3.5 Prove di loading catalitico

A seguito dei buoni risultati di enantioselezione ottenuti con il catalizzatore (**C9**) per la reazione di addizione aldolica viniloga enantioselettiva di 6-cloro-3-(2-propiliden)ossindolo (**7**) a N-metilisatina (**12**), abbiamo intrapreso un piccolo screening della quantità di catalizzatore utilizzato. La reazione è stata eseguita, in toluene a temperatura ambiente, è stata condotta con quantità sempre minori di loading catalitico di (**C9**): 10%, 5%, 3%.



Schema 3.12 - Reazione di addizione viniloga tra 6-cloro-3-(2-propiliden)ossindolo e N-metilisatina

Entry	Quantità di Catalizzatore	Resa %	e.e.%
9.1	10% mol	95	81
9.2	5% mol	98	80
9.3	3% mol	97	81

Tabella 2 – Prove di loading catalitico
(la quantità di catalizzatore è riferita al numero di mol del reagente limitante)

Diminuendo il loading del catalizzatore (**C9**) abbiamo un aumento significativo delle rese e soprattutto dell' e.e.% della reazione, ottenendo il 81% di eccesso enantiomerico. La minor concentrazione del catalizzatore nella miscela di reazione porta evidentemente al miglioramento sia dell'attivazione del nucleofilo, sia dell'elettrofilo. L'aumento delle prestazioni dell'H-bonding catalisi e della base catalisi è probabilmente causato dalle diminuzioni delle interazioni che il catalizzatore ha con se stesso, questo provoca una maggior disponibilità dei siti attivi del catalizzatore e una migliore enantioselezione facciale durante lo stato di transizione della reazione, in quanto i legami idrogeno del catalizzatore sono più focalizzati sui reagenti.

3.6 Screening del solvente

Entry	Solvente (0,1M)	Resa %	e.e.%
1	Toluene	99	81
2	CH ₂ Cl ₂	99	63
3	THF	96	79
4	Etil Acetato	91	72
5	CHCl ₃	95	43
6	CH ₃ CN	97	63
7	1:4 THF/Esano	90	75
8	MeOH	69	47
9	Et ₂ O	95	50
10	MTBE	83	78
11	Toluene anidro	87	82
12	Acetone	63	65
13	DMSO	42	40
14	Nitro Benzene	76	80
15	Bromo Benzene	95	82
16	Trifluoro Toluene	92	80

Tabella 3 – Screening del solvente

Siamo quindi passati allo screening dei solventi. I risultati ottenuti non ci consentono di formulare una correlazione univoca tra polarità del solvente, resa ed enantioselezione del prodotto. Dalla tabella 3 si deduce che la reazione avviene nella maggioranza dei solventi organici più utilizzati, con rese variabili. Possiamo affermare che i solventi migliori per quanto riguarda l'enantioselezione della reazione da noi investigata sono: toluene, toluene anidro, trifluorotoluene, THF, ed i meno pratici bromobenzene e nitrotoluene. A causa della difficoltà della rimozione dei solventi di reazione meno volatili come nitrobenzene e bromobenzene possiamo affermare che il toluene è il solvente più adatto per la reazione di addizione viniloga enantioselettiva di 3-alcilidenossindoli a isatine.

4. CONCLUSIONI

Abbiamo studiato la reazione di addizione viniloga enantioselettiva, catalizzata da derivati di alcaloidi della cincona, di 3-alchidenossindoli a isatine.

Abbiamo investigato dapprima la reattività generale trovando come migliori reagenti il 6-cloro-3-(2-propiliden)ossindolo (**7**) e la N-metilisatina (**I2**). Attraverso studi NMR si è riconosciuto il prodotto di addizione e inoltre si è determinata la stereochimica del doppio legame del prodotto che si è rivelato essere Z.

Grazie ad uno screening catalitico abbiamo identificato il catalizzatore che porta ad un migliore eccesso enantiomerico per questa reazione. Esso è il catalizzatore **C9**, appartenente alla classe dei catalizzatori bifunzionali derivati dagli alcaloidi della cincona. La funzionalità principale di questo catalizzatore si è rivelata essere quella squarammidica, che attraverso H-bonding catalisi riesce ad attivare adeguatamente l'elettrofilo garantendo l'enantioselezione della reazione. Notiamo però che tutti i catalizzatori investigati favoriscono la reazione di addizione viniloga anche senza dare enantioselezione, dimostrando che la base catalisi è la giusta via di attivazione per questo tipo di substrati.

La concentrazione del catalizzatore si è rivelata fondamentale per l'ottenimento del miglior e.e.%, un basso loading catalitico migliora sia la resa che l'enantioselezione della reazione. Infine i solventi migliori si sono rivelati toluene, toluene anidro, trifluorotoluene, THF, bromobenzene e nitrotoluene.

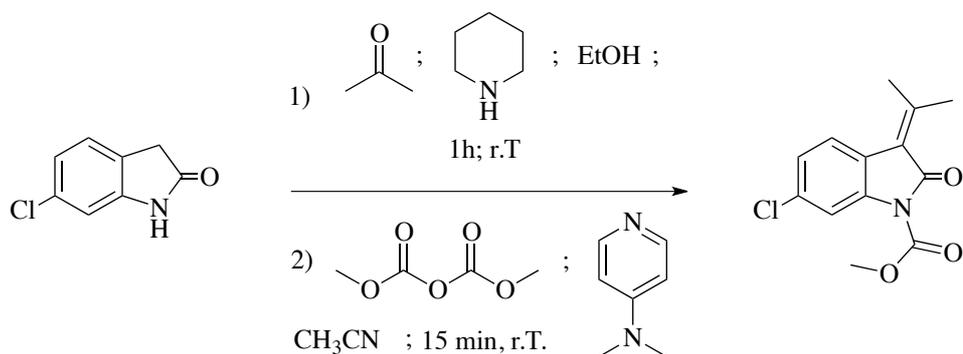
Concludendo possiamo affermare che la reazione di addizione viniloga enantioselettiva, catalizzata da derivati di alcaloidi della cincona, di 3-alchilidenossindoli a isatine avviene con ottima regio- stereoselettività e discreta enantioselettività.

5. PARTE SPERIMENTALE

Gli spettri NMR, sono stati registrati agli spettrometri Gemini 300 MHz, Mercury 400 MHz e Inova 600 MHz preparando i campioni con un soluzione di cloroformio deuterato con 0.03% di tetrametilsilano come standard interno. I chemical shift sono riportati in δ (ppm) rispetto al TMS, le eventuali costanti di accoppiamento sono riportate in Hz. Le molteplicità dei segnali sono indicate con alcune abbreviazioni: s, singoletto; d, doppietto; t, tripletto; dd, doppio doppietto; m, multipletto. Le reazioni sono state seguite mediante TLC comparativa su piastre di gel di silice Kieselgel supportato su alluminio. La purificazione finale dei prodotti è stata effettuata per cromatografia flash su colonna con fase fissa silice Kieselgel (4.0 μm - 6.3 μm ; Fluka). Le rese sono determinate per pesata dopo la purificazione dei prodotti. Gli eccessi enantiomerici sono stati determinati mediante HPLC. Lo strumento utilizzato è un Agilent 1100. La colonna che assicurava una migliore separazione degli enantiomeri dei prodotti di addizione è la *Phenomenex*[®] Lux 5u Cellulose-2 (250 mm x 4,6 mm) con miscela eluente composta da n-esano/isopropanolo in rapporto 50/50 con un flusso di 0.8 mL/min. I picchi dei prodotti sono stati confrontati con quelli del profetto racemo.

A meno di diversa indicazione i reagenti utilizzati sono prodotti commerciali utilizzati senza ulteriori purificazioni.

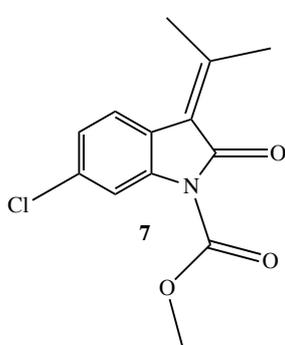
Procedura generale per la sintesi dell' N-metilossicarbonile-6-cloro-3-(2-propiliden)ossindolo.¹⁹



In un pallone da 50 ml munito di agitatore magnetico con rivestimento di PTFE[®] contenente 1g (5,97 mmol) di 6-cloro-ossindolo in 10 ml di una miscela di etanolo/acetone (1:1) si aggiungono 2 ml (20 mmol) di piperidina. Si controlla l'andamento della reazione per TLC (eluente: esano/etilacetato = 7/3). Dopo circa 1 h di reazione si aggiungono 30 ml di etilacetato, le fasi organiche sono lavate con 20 ml di una soluzione di KHSO₄ 1M. Le fasi organiche vengono separate, anidificate con MgSO₄ e si evapora il solvente al rotavapor.

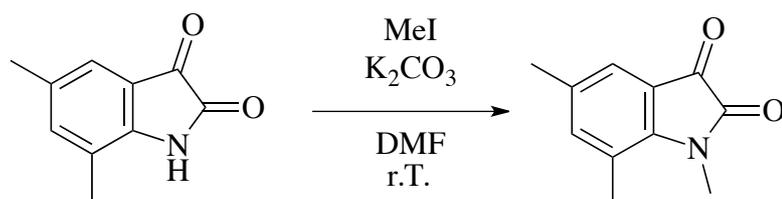
Il residuo viene sospeso in 15 ml di acetonitrile, alla sospensione vengono aggiunti 292 mg (2,4 mmol) di DMAP e 0,77 ml (964 mg, 7,2 mmol) di dimetildicarbonato.

Dopo circa 15 min di reazione la miscela viene ridotta al rotavapor, il residuo viene purificato con cromatografia flash con eluente una miscela 8/2 di etere di petrolio/etilacetato ottenendo il prodotto pulito e frazioni miste. Il prodotto viene analizzato all'NMR.

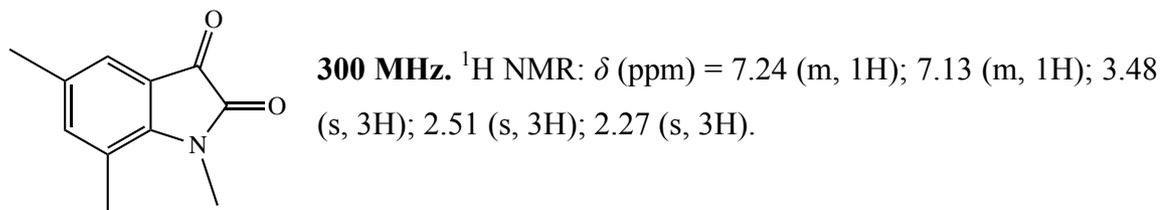


300 MHz. ¹H NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 8.00 (d, 1H); 7.45 (d, J = 8.5 Hz, 1H); 7.13 (dd, J₁ = 8.5 Hz, J₂ = 2.1 Hz, 1H); 4.03 (s, 3H, OCH₃); 2.59 (s, 3H, CH₃); 2.38 (s, 3H, CH₃).

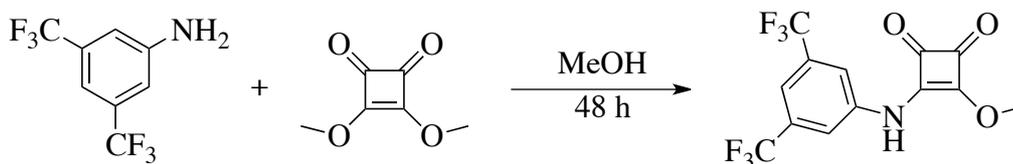
Procedura per la sintesi della N-metil-5,7-dimetilisatina²⁰



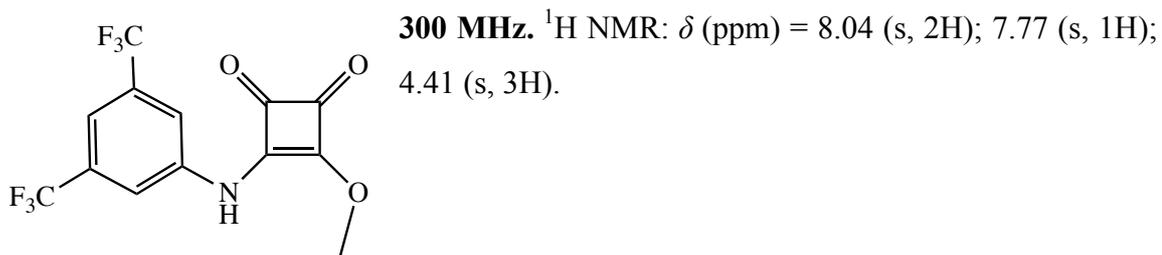
Ad una soluzione di 0,5 g di 5,7-dimetilisatina, potassio carbonato (0,79 g, 5,7 mmol) in 2,1 ml di DMF sono aggiunti 0,35 ml di MeI a temperatura ambiente. Dopo 8 h di reazione la miscela viene diluita con CH₂Cl₂ e H₂O, le fasi organiche vengono lavate con “brine” e anidificate con Na₂SO₄ anidro. Si concentrano le fasi organiche al rotavapor e il residuo viene purificato per cromatografia flash. Si ottiene una resa del 8% dopo purificazione. Il prodotto viene analizzato all’ NMR.



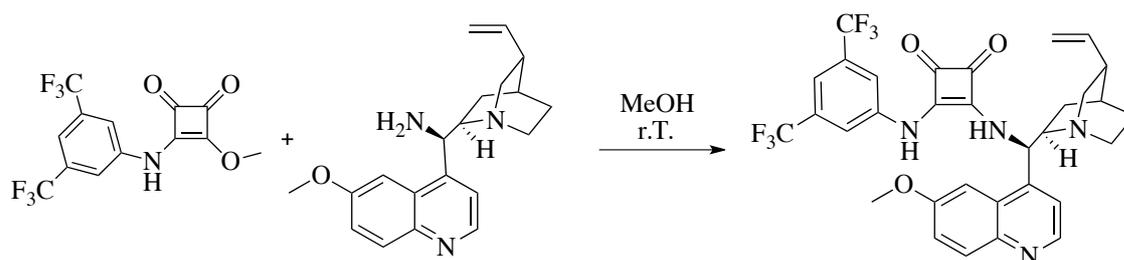
Procedura per la sintesi di 3-((3,5-bis(trifluorometil)fenil)amino)-4-methoxycyclobut-3-ene-1,2-dione²¹:



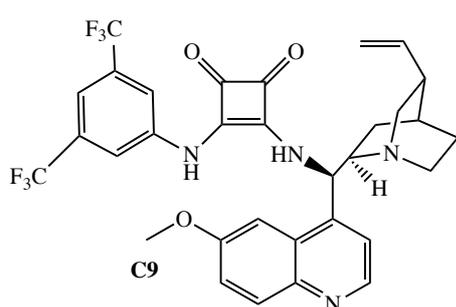
Ad una soluzione di dimetilsquarato (1,136g, 8 mmol) in 16 ml di MeOH sono aggiunti 8,40 mmol di 3,5-(trifluorometil)anilina. Dopo 48 h la reazione è conclusa da TLC. Il solido viene separato dalla miscela per filtrazione e lavato con esano. Il grezzo viene analizzato per NMR. Si ottiene il prodotto con una resa dell’ 88%.



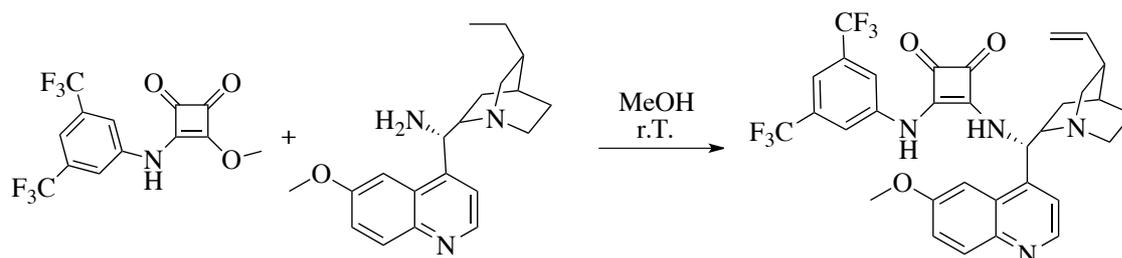
Procedura per la sintesi del catalizzatore 9-epi-NH₂-QD-SQA (C9)²²



287 mg (0,887 mmol) di 9-epi-NH₂-QD, ottenuta seguendo una procedura di Connon²³ è sciolta in 6 ml di MeOH. A questa soluzione viene aggiunta una soluzione di 361 mg (1,064 mmol) di 3-((3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)amino)-4-methoxycyclobut-3-ene-1,2-dione in 6 ml di MeOH. La reazione viene seguita per TLC. Dopo 36 h circa la reazione è conclusa e il solvente viene avaporato al rotavapor. Il residuo grezzo viene purificato per cromatografia flash con eluente MeOH/etilacetato 2/8. Si ottiene il prodotto con una resa dell' 82% e si esegue analisi NMR.



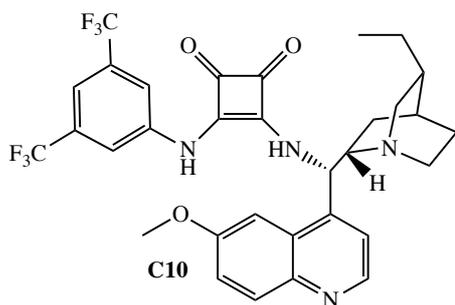
300 MHz. ¹H NMR: δ (ppm) = 8.58-868 (bs, 1H); 7.91-8.01 (m, 1H); 7.23-7.70 (m, 7H); 6.00-6.35 (bs, 1H); 5.72-5.91 (m, 1H); 5.05-5.24 (m, 2H) 3.94 (s, 3H); 2.60-3.55 (bs, 5H); 2.12-2.33 (bs, 1H); 0.82-1.74 (bs, 6H).



Procedura per la sintesi del catalizzatore 9-epi-NH₂-DHQA-SQA (C10)²²

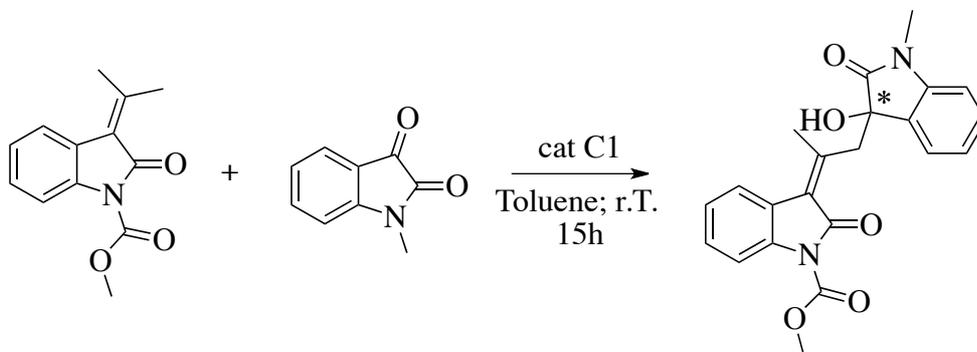
128,7 mg (0,398 mmol) di 9-epi-NH₂-DHQA, ottenuta seguendo una procedura di Connon²⁴ è sciolta in 3 ml di MeOH. A questa soluzione viene aggiunta una soluzione di 162 mg (0,478 mmol) di 3-((3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)amino)-4-methoxycyclobut-3-ene-1,2-dione in 6 ml di MeOH. La reazione viene seguita per TLC. Dopo 36 h circa la reazione è conclusa e il solvente viene avaporato al rotavapor. Il residuo grezzo viene

purificato per cromatografia flash con eluente MeOH/etilacetato 2/8. Si ottiene il prodotto con una resa dell' 80% e si esegue analisi NMR.

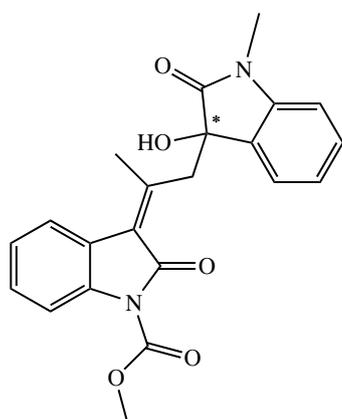


400 MHz. $^1\text{H NMR}$: δ (ppm) = 8.69 (bs, 1H); 7.98 (m, 1H); 7.68 (bs, 3H); 7.50 (bs, 1H); 7.31-7.38 (bs, 2H); 3.92 (s, 3H); 3.36-3.72 (bs, 2H); 3.01-3.19 (bs, 1H); 2.48-2.82 (bs, 3H); 1.19-1.79 (bs, 9H); 0.73-0.95 (m, 5H).

Procedura generale per la reazione viniloga di N-metilossicarbonile-3-(2-propiliden)ossindolo e N-metilisatina.



In un vial da reazione da 1,5 mL con tappo a vite e munito di ancoretta magnetica rifestita di PTFE[®], vengono posti 27,8 mg (0,12 mmol) di N-metilossicarbonile-3-(2-propiliden)ossindolo e 16,1 mg (0,1 mmol) di N-metilisatina. Si aggiungono 11,9 mg (20% mol) di 9-*epi*-NH₂-tiourea-DHQA (C1) come catalizzatore, 1 ml di toluene e si lascia in agitazione a temperatura ambiente. Si segue la reazione per TLC, dopo circa 15 h la reazione è conclusa. Si esegue un “plug” di silice con miscela eluente Et₂O/esano 8/2 e si evaporano i solventi ottenendo un solido grezzo. Si esegue analisi NMR sul grezzo. Il prodotto viene purificato attraverso colonna cromatografica su silice con miscela eluente Et₂O/esano 8/2, ottenendo una resa del 75%. Si eseguono analisi NMR

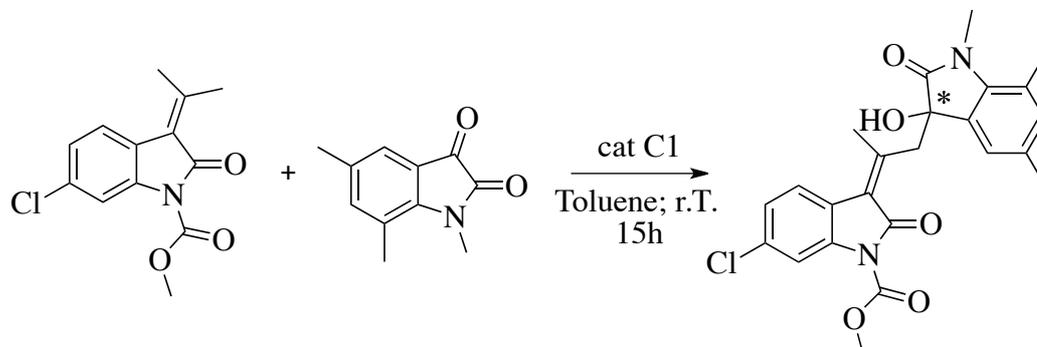


400 MHz. $^1\text{H NMR}$: δ (ppm) = 8.37 (s, 1H); 8.26 (m, 1H); 7.34-7.52 (m, 3H); 7.07-7.22 (m, 3H); 6.90 (d, 1H) 3,79 (s, 3H); 3.35 (d, $J_1 = 18.4$ Hz, $J_2 = 1.3$ Hz, 1H); 3.24 (s, 3H); 2.59 (d, $J = 18.4$ Hz, 1H); 1.82 (s, 3H).

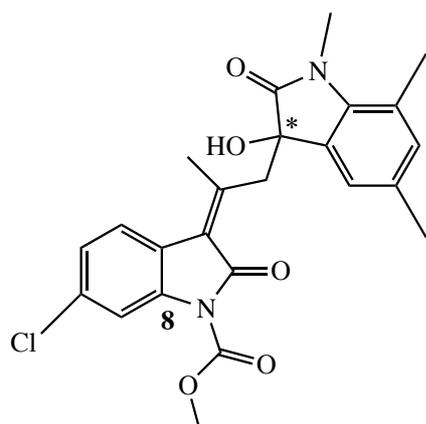
$^{13}\text{C-NMR}$: δ (ppm): 174.3 (C); 163.0 (C); 154.7 (C); 150.6 (C); 143.0 (C); 137.2 (C); 131.3 (CH); 130.5 (CH); 129.3 (CH); 126.7 (C); 125.1 (C); 124.5 (CH); 124.0 (CH); 122.6

(C); 119.4 (C); 109.0 (CH); 78.8 (C); 52.3 (CH₃); 36.6 (CH₂); 26.6 (CH₃); 21.3 (CH₃).

Procedura generale per la reazione viniloga di 6-cloro-N-metilossicarbonile-3-(2-propiliden)ossindolo con N-metil-5,7-dimetil-isatina.

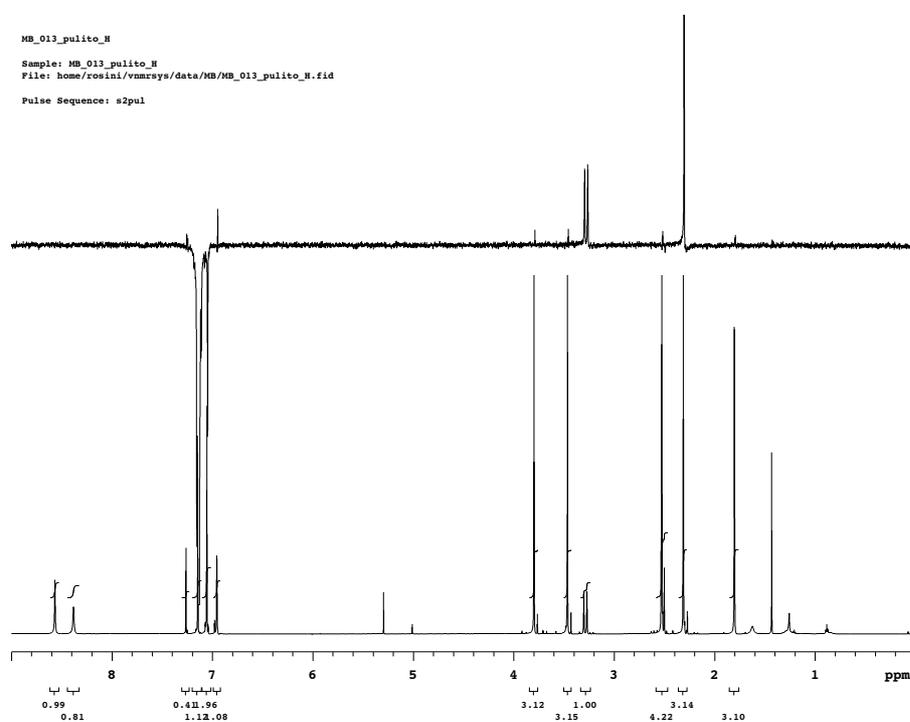
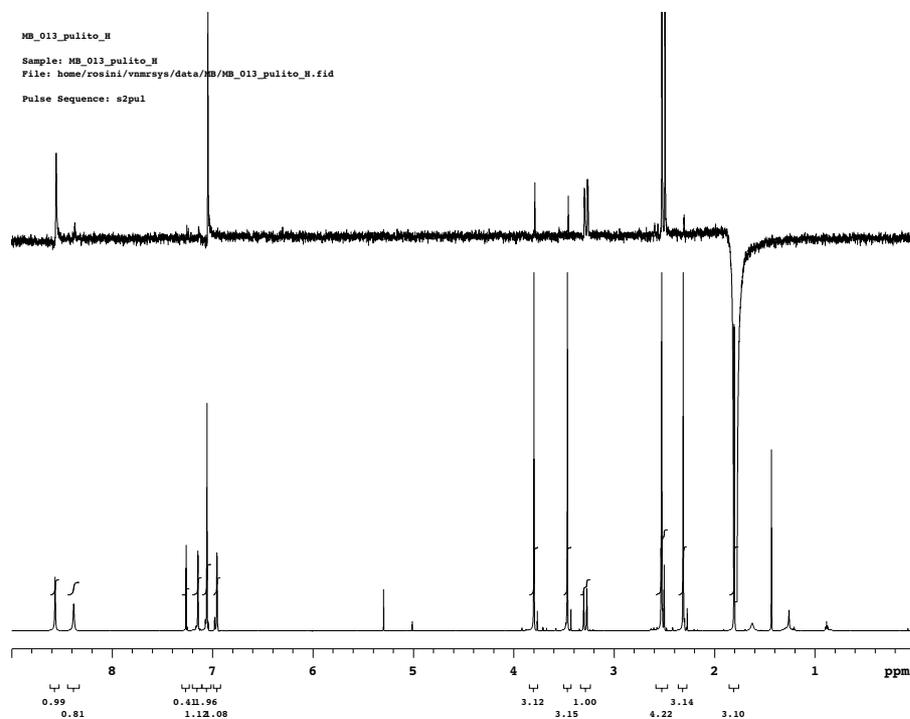


In un vial da reazione da 1,5 mL con tappo a vite e munito di ancoretta magnetica rifestita di PTFE[®], vengono posti 31,9 mg (0,12 mmol) di 6-cloro-N-metilossicarbonile-3-(2-propiliden)ossindolo e 18,9 mg (0,1 mmol) di 5,7-dimetil-N-metilisatina. Si aggiungono 11,9 mg (20% mol) di 9-*epi*-NH₂-tiourea-DHQA (C1) come, 1 ml di toluene e si lascia in agitazione a temperatura ambiente. Si segue la reazione per TLC, dopo circa 15 h la reazione è conclusa. Si esegue un “plug” di silice con miscela eluente Et₂O/esano 8/2 e si evaporano i solventi ottenendo un solido grezzo. Si esegue analisi NMR sul grezzo. Il prodotto viene purificato attraverso colonna cromatografica su silice con miscela eluente Et₂O/esano 8/2, ottenendo una resa del 76%. Si eseguono analisi NMR per identificare la configurazione del doppio legame.



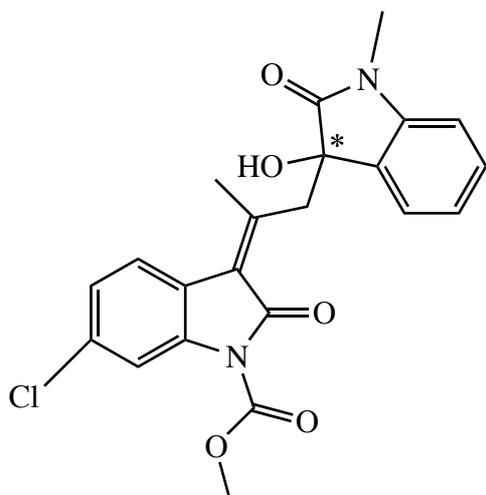
600 MHz. ¹H NMR: δ (ppm) = 8.58 (s, 1H); 8.38 (s, 1H); 7.15 (s, 1H); 7.05 (s, 1H); 6.95 (s, 1H); 3.79 (s, 3H); 3.46 (s, 3H); 3.30 (d, J = 19 Hz, 1H); 2.52 (m, 4H); 2.31 (s, 3H); 1.80 (s, 3H).

^{13}C -NMR: δ (ppm): 174.9 (C); 162.9 (C); 154.5 (C); 151.0 (C); 138.5 (C); 138.0 (C); 135.3 (CH); 135.0 (C); 133.7 (C); 131.4 (CH); 127.3 (C); 124.3 (C); 123.1 (CH); 122.6 (C); 120.8 (C); 120.5 (CH); 78.5 (C); 52.4 (C); 52.4 (C); 37.1 (CH₃); 30.3 (C); 29.8 (CH₃); 29.8 (CH₂); 21.2 (CH₃); 20.7 (CH₃); 18.6 (CH₃).



Procedura generale per la reazione viniloga di 6-cloro-N-metilossicarbonile-3-(2-propiliden)ossindolo con N-metilisatina, utilizzata per screening del catalizzatore e del solvente.

In un vial da reazione da 1,5 mL con tappo a vite e munito di ancoretta magnetica rifestita di PTFE[®], vengono posti 31,9 mg (0,12 mmol) di 6-cloro-N-metilossicarbonile-3-(2-propiliden)ossindolo e 16,1 mg (0,1 mmol) di N-metilisatina. 20% mol del catalizzatore (**Tabella 1**), 1 ml di solvente (**Tabella 3**) e si lascia in agitazione a temperatura ambiente. Si segue la reazione per TLC, dopo circa 15 h la reazione è conclusa. Si esegue un “plug” di silice con miscela eluente Et₂O/esano 8/2 e si evaporano i solventi ottenendo un solido grezzo. Si esegue analisi NMR sul grezzo. Il prodotto viene purificato attraverso colonna cromatografica su silice con miscela eluente Et₂O/esano 8/2. Si eseguono analisi NMR. Per ogni prova si esegue analisi HPLC chirale per ottenere il valore dell'e.e.%. (Risultati in **Tabella 1** e **Tabella 3**).



300 MHz. ¹H NMR: δ (ppm) = 8.48 (s, 1H); 8.38 (s, 1H); 7.39-7.52 (m, 2H); 7.20 (m, 1H); 7.06 (s, 2H); 6.89 (m, 1H); 3.80 (s, 3H); 3.39 (d, J = 19.1 Hz, 1H); 3.24 (s, 3H); 2.60 (d, J = 19.1 Hz, 1H); 1.82 (s, 3H).

6. BIBLIOGRAFIA

¹ W. T. Kelvin *Baltimore Lecture on Molecular Dynamics and the Wave Theory of Light*, C. J. Clay, London, **1904**.

² L. Pasteur *La dissymétrie moléculaire*, OEuvres de Pasteur, Vol.1, Masson, Paris, **1922**, 21.

³ S.M. Sanins; W.J. Adams; D.G. Kaiser; G.W. Halstead; J. Hosley; H. Barnes; T.A. Baillie, *Drug Metab Dispos.* **1991**, 19, 2, 405.

⁴ W. Lenz, R.A. Pfeiffer, W. Kosenow, D.J. Hayman *Lancet* **1962**, 279, 45-46.

⁵ http://www.ansa.it/web/notizie/rubriche/scienza/2012/09/01/Produttori-talidomide-chiedono-scusa_7408194.html

⁶ Noyori, *Adv. Synth. Catal.* **2003**, 345, 15.

⁷ U. Eder, G. Sauer, R. Wiechert *Angew. Chem. Int. Ed.* **1971**, 10, 496-497;
Z.G. Hajos, D.R. Parrish *J. Org. Chem.* **1974**, 39, 1615-1621.

⁸ B. List, R.A. Lerner, C.F. Barbas *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 2395-2396.

⁹ K.A. Ahrendt, C.J. Borths, D.W.C. MacMillan *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 4243-4244.

¹⁰ S. Bertelsen, M. Marigo, S. Brandes, P. Dine, K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, 128, 12973 - 12980.

¹¹ C. E. Song, (ed) (2009) *Front Matter*, in *Cinchona Alkaloids in Synthesis and Catalysis: Ligands, Immobilization and Organocatalysis*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, Germany.

-
- ¹² M. S. Sigman, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, 120, 4901– 4902.
- ¹³ E. J. Corey, M. J. Grogan, *Org. Lett.*, **1999**, 1, 157 – 160.
- ¹⁴ R.C. Fuson *Chem. Rev.* **1935**, 16, 1-27
- ¹⁵ S. R. S. Rudrangi, V. K. Bontha, V. R. Manda, S. Bethi, *Asian J. Research Chem.*, **2011**, 4, 335 - 338.
- ¹⁶ R.G. Margutta “Addizione viniloga enantioselettiva di Michael di alchilidenossindoli a nitroolefine”, Tesi di Laurea Magistrale, Alma Mater Studiorum – Università di Bologna, AA 2011-2012, seconda sessione.
- ¹⁷ N. Di Iorio “Regio- e stereocontrollo nell’addizione viniloga di alchilidenossindoli a nitrostireni via organocatalisi”, Tesi di Laurea Magistrale, Alma Mater Studiorum – Università di Bologna, AA 2012-2013, seconda sessione.
- ¹⁸ J. Alemà, A. Parra, H. Jiang, K. A. Jørgensen, *Chem. Eur. J.*, **2011**, 17, 6890 - 6899.
- ¹⁹ B.M. Trost, N. Cramer, S.M. Silverman *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 12396-12397.
- ²⁰ Shu-HuaCao, Xiu-Chun Zhang, Yim Wei, Min Shi, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 14, 2668 - 2672.
- ²¹ W. Yang, D. Du, *Org. Lett.*, **2010**, 12, 23, 5450.
- ²² J. P. malerich, K. Hagihara, V. H. Rawal; *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**; 130; 14416.
- ²³ S.H. McCooney, S.J. Connon *Org. Lett.* **2007**, 9, 599-602.
- ²⁴ S.H. McCooney, S.J. Connon *Org. Lett.* **2007**, 9, 599-602.